

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Septembre 1974

PAR

Yves SUAU

Contribution à l'étude d'un nouvel antibactérien urinaire : l'ACIDE PIPÉMIDIQUE

Membres du Jury :

MM. J. MONNIER
J. LAPORTE
R. FEDOU
J.-L. ALBAREDE
R. BOURSE

Président

Assesseurs

Suppléant

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Septembre 1974

PAR

Yves SUAU

Contribution à l'étude d'un nouvel antibactérien urinaire : l'ACIDE PIPÉMIDIQUE

Membres du Jury :

MM. J. MONNIER
J. LAPORTE
R. FEDOU
J.-L. ALBAREDE
R. BOURSE

Président

Assesseurs

Suppléant

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDICINE

Présentée et soutenue par le Docteur en Médecine

YVES ZUAD

Contribution à l'étude

d'un nouvel antibiotique urinaire :

L'ACIDE PIPRIDIQUE



BOULEVARD DE LA LIBERTE
1. LABORATOIRE
R. 1000
1. L. T. MARIE
R. 1000

Reçu le 10/10/1914

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil

Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hygiène et Médecine Sociale	M. DENARD	Purpan
Immunologie	M. MONNIER	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. DUCOS	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Médicale	M. BOULARD	Purpan
Physiologie	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BESSOU	Purpan
Séméiologie et Clinique Médicale	M. BAISSET	Rangueil
Thérapeutique	M. LAPORTE J.	Purpan
	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUIS SOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0039

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FÉDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan

Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan

Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHÉ Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFF	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

A LA MEMOIRE DE MON PERE ,

A MA MERE,
sans laquelle je n'en serais jamais arrivé là,

A MON FRERE, MA SOEUR, MES BELLE-SOEUR et BEAU-FRERE
en témoignage de mon admiration,

A TOUS LES MIENS,

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques MONNIER,
Professeur d'hygiène et médecine sociale,
Médecin des hôpitaux,

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail.
Nous avons toujours apprécié la rigueur et la clarté
votre enseignement.
Nous sommes flattés du grand honneur que
faites en présidant notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques LAPORTE,
Professeur de semeiologie et de clinique médicales,
Médecin des hôpitaux,

Lors de notre passage dans votre Service, nous avons
retrouvé la vraie médecine.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et
votre sens clinique.

Nous savons tout ce que nous vous devons,
Soyez assuré de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur Robert FEDOU,
Professeur sans chaire de médecine interne,
Médecin des hôpitaux.

Nous avons toujours admiré la finesse de votre esprit
l'étendue de votre savoir et votre rigueur morale.

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Louis ALBAREDE,
Maître de Conférences Agrégé de pneumophtisiologie,
Médecin des hôpitaux.

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail,
Veuillez trouver ici l'assurance de nos sincères
remerciements.

Monsieur le Docteur Roger BOURSE,
Chef de travaux à la Faculté.

Ce travail n'a pu être réalisé que grâce à vous.
Vous nous avez conseillé dans la rédaction de ce
travail ; tout le mérite vous en revient.
Que votre présence parmi nos juges soit le gage de notre
reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

L'infection urinaire est un problème fréquent pour tout médecin. Sa symptomatologie clinique est assez univoque, faite de fièvre et de dysurie.

Les examens de laboratoire confirment le diagnostic, en mettant en évidence une leucocyturie au culot urinaire et au compte d'Addis et surtout en identifiant le germe en cause et sa sensibilité aux antibiotiques, grâce aux urocultures et à l'antibiogramme.

Il est nécessaire, devant toute infection urinaire, de rechercher une cause sous-jacente, soit au niveau du haut appareil, soit au niveau de la vessie et de l'urèthre.

Actuellement, les germes les plus souvent rencontrés, sont des bacilles à Gram négatif : en général sensibles à la Gentamycine, l'Acide Nalidixique et à la Sulfaméthoxazole-Triméthoprimé. L'Acide Pipémidique (composé I489 RB) semble posséder des propriétés intéressantes, dans le cadre de la lutte des infections urinaires à bacilles Gram négatif.

Ainsi envisagerons nous successivement :

- 1 - Une revue générale concernant l'infection urinaire,
- 2 - La pharmacologie de ce composé,
- 3 - Son activité antibactérienne in vitro,
- 4 - Les observations cliniques et l'élimination urinaire de ce produit.

CHAPITRE I

L'INFECTION URINAIRE

Le terme d'infection urinaire est une notion ambiguë. Il faut soigneusement distinguer, l'infection des urines et l'infection des organes urinaires.

- L'infection des urines ou "bactériurie" consiste en la présence de micro-organismes dans l'urine ; il s'agit de l'infection du contenu.

- L'infection des organes urinaires ou du tractus urinaire est la présence de foyers microbiens dans l'épaisseur du parenchyme des organes ou des parois du contenu urinaire. Il s'agit de l'infection du contenant.

- L'infection urinaire est un terme global recouvrant les deux précédents.

Normalement, les organes urinaires, de même que l'urine sont stériles, mais elle peut être souillée au moment de son émission, ce qui peut poser des problèmes de diagnostic, pour affirmer une infection urinaire.

Les examens de laboratoire permettent d'affirmer l'infection urinaire dans la plupart des cas et d'éliminer une souillure. C'est dire l'intérêt de l'étude des techniques de prélèvement d'urines.

L'infection urinaire n'est qu'un symptôme. Les dangers et les risques qu'elle implique n'existent que du fait de sa cause. La recherche des foyers primordiaux et leur traitement est la condition nécessaire à la disparition définitive du symptôme secondaire, l'infection urinaire.

Un bilan étiologique s'impose donc, devant toute infection urinaire ; en effet, un traitement visant seulement à supprimer l'infection en négligeant sa cause est dangereux, car l'infection souvent récidive et peut entraîner des lésions rénales de pyélonéphrite et ultérieurement une insuffisance rénale (Fillastre 19(20).

Nous étudierons successivement :

- La pathogénie,
- La clinique,
- Les examens de laboratoire,
- L'évolution,
- Les étiologies,
- Le traitement.

P A T H O G E N I E

VOIES DE CONTAMINATION.

1) La voie ascendante urinaire, à partir de l'urèthre paraît être la plus fréquente. La migration jusqu'à la vessie est relativement mal connue.

Il existerait peut-être un reflux uréthro-vésical lors des mictions et Kunin (32) montre que chez les femmes, les rapports sexuels pourraient favoriser les infections urinaires : chez les religieuses, la fréquence est 10 fois moindre.

2) La diffusion hématogène est possible, à partir d'un foyer infectieux à distance, dont la localisation peut être très variable.

Cette voie de diffusion paraît rare.

3) La diffusion lymphatique n'est pas admise par tous les auteurs. Les contaminations par les germes intestinaux se font surtout par l'intermédiaire du périnée.

FACTEURS FAVORISANTS.

1) Les moyens de défense contre l'infection urinaire sont relativement pauvres.

Brenenstock a retrouvé dans les urines des IgA sécrétoires, mais à des taux très faibles par rapport aux autres sécrétions. La vidange vésicale complète et une bonne diurèse, réduiraient beaucoup la bactériurie.

2) Les facteurs locaux :

- La stase et l'altération pariétale sont les deux mécanismes fondamentaux. Ces deux mécanismes relèvent d'étiologies multiples et variées qui seront étudiées dans un chapitre ultérieur.

- Actuellement, il faut surtout insister sur les infections survenant après des manoeuvres instrumentales, même pratiquées avec la rigueur d'un acte chirurgical. Cette notion fondamentale oblige à n'effectuer toute manoeuvre urologique ascendante, qu'avec la plus grande asepsie et dans les limites d'indications inévitables.

FACTEURS GENERAUX.

Le diabète sucré favorise l'infection ; c'est dans cette circonstance que l'on observe la nécrose papillaire.

La grossesse : la fréquence des infections urinaires est très grande au cours de la grossesse : environ 2 à 3 % des femmes.

L'alitement prolongé favorise la stase par l'intermédiaire de nombreux mécanismes : mictions plus difficiles, stase vésicale, parfois sondage.

La diminution des moyens de défense de l'organisme contre les infections urinaires au cours des hypogammaglobulinémies, des immunodépresseurs thérapeutiques. (Girardet (23) et Kaufman (29)).

C L I N I Q U E

Les symptômes cliniques qui coexistent avec une infection de l'appareil urinaire sont plus variés par leur intensité que par leur nature.

L'infection urinaire a la même valeur séméiologique, quelle que soit sa traduction clinique : douleurs, fièvre, hématurie, protéinurie discrète.

Le type clinique de l'infection, sa symptomatologie ne permet pas de prévoir la gravité de la lésion sous-jacente, ni son pronostic (Biasini (7)

LES SIGNES.

1) La fièvre

La fièvre de l'infection urinaire a, comme caractéristique essentielle, d'être irrégulière.

Le plus souvent, elle s'accompagne de frissons et de sueurs et évolue par clochers thermiques de quelques heures, pouvant monter jusqu'à 40° C, au maximum pouvant prendre un aspect pseudo-palustre.

Même quand elle est modérée, aux alentours de 38° C, la courbe thermique reste irrégulière et imprévisible.

Ces poussées fébriles avec frissons correspondent très souvent à des poussées de bactériémies.

Elle est un signe essentiel au point de vue clinique, cependant, il n'est pas rare que des infections urinaires évoluent à bas bruit sans entraîner de décalage thermique.

2) Les signes fonctionnels : "cystite"

Ce terme est très souvent mal employé pour désigner un syndrome fonctionnel, alors qu'il désigne de façon précise des lésions infectieuses ou inflammatoires de la paroi vésicale.

Ce syndrome de "Cystite" associe plusieurs symptômes :

a) la douleur uréthrale à type de brûlure au cours de la miction, avec un maximum lors des dernières gouttes.

b) la douleur vésicale, rétropubienne est plus rare, moins intense. Elle n'est souvent ressentie qu'au cours de la miction ou juste après. Ces douleurs sont réunies sous le terme de dysurie.

c) la pollakiurie peut s'accompagner de ténesme vésical avec possibilité d'épreintes. Ceci traduit une diminution de la tolérance à la distension vésicale.

On doit s'attacher à préciser, la pollakiurie diurne, car la tolérance vésicale à la réplétion est sujette aux facteurs psychologiques. On retiendra essentiellement la pollakiurie nocturne qui réveille depuis peu le malade sans être expliquée par une augmentation de la diurèse.

d) le caractère impérieux des mictions diurnes peut être si intense que ces mictions sont alors considérées comme des incontinences.

Cette symptomatologie fonctionnelle de "cystite" traduit très souvent une infection urinaire qui sera prouvée par les examens bactériologiques. Cependant chez certaines femmes, des manifestations bruyantes de "cystite", de "cystalgies", de "cystopathies", ne correspondent à aucune infection de l'appareil urinaire. A l'inverse, ces signes de cystite peuvent manquer dans une infection grave et ancienne. L'absence de tout signe de cystite ne doit pas faire rejeter le diagnostic d'infection urinaire et ne saurait en rien rassurer sur l'intégrité de l'appareil urinaire.

3) Les troubles des urines

Il est nécessaire de faire préciser au malade si le trouble existe dès l'émission des urines ou s'il apparaît secondairement.

En effet, l'apparition secondaire d'un trouble traduit souvent simplement une précipitation des phosphates sous l'effet du refroidissement et du changement de pH au contact de l'air. La vieille méthode de l'acidification par quelques gouttes d'acide acétique permet de voir les urines redevenir limpides dans ce cas là.

Le trouble des urines lors de l'émission a un grand intérêt car dû essentiellement à la pyurie.

Cependant des urines limpides ne permettent pas d'éliminer la possibilité d'une atteinte infectieuse des organes urinaires.

4) L'hématurie

Le saignement est très rarement important, le plus souvent terminal. Une lithiase peut entraîner une hématurie plus importante.

Ces différents signes cliniques peuvent s'associer pour former divers tableaux cliniques.

I - Tableaux cliniques dont le diagnostic est facile :

- Cystite aiguë avec dysurie, pollakiurie, urines troubles
- Pyélonéphrite aiguë avec fièvre, frissons, douleurs lombaires, troubles urinaires.
- Etats fébriles avec quelques troubles fonctionnels urinaires qui imposent un examen cyto bactériologique des urines.

II - Tableaux cliniques dont le diagnostic n'est pas facile :

- Etat infectieux sévère avec fièvre isolée et oscillante qui impose un examen des urines.
- Les septicémies à Gram négatif ont souvent une origine urinaire.
- douleurs abdominales ou lombaires isolées,

- enfin découverte d'examen systématique ou lors d'une protéinurie minime. Ces bactériuries asymptomatiques ne préjugent pas l'ancienneté de l'infection ou du pronostic.

Il est parfois difficile sur les seuls éléments cliniques de préciser la topographie de l'infection : haute ou basse.

RECUEIL ET CONSERVATION DES URINES

L'urine contenue dans la vessie est normalement stérile, mais au cours de la miction spontanée, elle se contamine de quelques bactéries commensales, de cellules de desquamation provenant de l'urèthre et des voies génitales.

A - Technique de prélèvement.

1°) Ponction vésicale.

Cette méthode a été pratiquée pour obtenir des échantillons de référence pour établir la valeur des autres méthodes de recueil. Elle ne peut être envisagée de manière courante.

2°) Sondage vésical.

Pendant longtemps, il fut considéré comme indispensable, chez la femme. En fait, il ne met pas à l'abri de la contamination bactérienne des urines prélevées. (la sonde passant obligatoirement par l'urèthre qui n'est pas stérile). Le risque infectant atteint 4 %.

Guze et Beeson (24) ont mis en culture 13 sondes qui avaient été introduites avec une grande asepsie chez des femmes ne présentant pas d'infection urinaire, 6 donnèrent des résultats positifs (5 par *Eschérichia Coli* et 1 par *Aérobacter*).

Le sondage doit être réservé aux sujets grabataires, comateux ou aux femmes suspectes de présenter une infection urinaire chronique, lorsque les prélèvements par miction ont donné des résultats équivoques. Chez l'homme, le prélèvement par sondage est formellement contre-indiqué, inutilement dangereux et bactériologiquement inadéquat (Maisonnnet et Antoine (42) et Bapna (5).

Une étude de Mortimer (46) chez les femmes enceintes a permis de comparer les germes recueillis dans l'urine vésicale et par sondage. Chez les malades infectés, le même germe est décelé généralement dans l'urine vésicale obtenue par ponction sus-pubienne et aux différents niveaux de l'urèthre.

3°) Recueil en milieu de jet ("midstream specimen").

Les urines récoltées sans précaution peuvent fournir des résultats faussement positifs ; mais tous les résultats négatifs sont évidemment corrects, permettant ainsi un dépistage. Il suffit alors de vérifier ces résultats d'une manière plus stricte.

- La toilette de la région du méat doit être minutieuse pour éliminer la contamination par des sécrétions de l'appareil génital.

Pour certains, il ne faut pas employer de désinfectant, car une goutte de désinfectant mêlée aux urines inhiberait la croissance des bactéries et donnerait des résultats faussement négatifs (Roberts (52).

- On jette les premières urines émises (50 à 100 ml) et l'on recueille l'urine émise dans un récipient stérile.

- Il s'agit d'une méthode facile à expliquer, simple à exécuter et elle permet de prélever des urines dans de bonnes conditions sans perte de temps (travaux de Lemieux et Saint-Martin(41) Les prélèvements porteront essentiellement sur les premières urines du matin, car les urines sont concentrées et les germes

auront eu le temps de se multiplier dans la vessie (Funck-Bretano (21).

B - Conservation des urines.

Celle-ci doit se faire à plus 4°C dans un récipient stérile et fermé. L'examen bactériologique doit se faire très rapidement, après le recueil si possible.

La conservation à plus 4°C a pour but d'éviter la pullulation microbienne et de permettre ainsi de faire la différence entre l'infection urinaire où la bactériurie est importante et la contamination où celle-ci reste faible.

EXAMENS DE LABORATOIRE

L'infection urinaire entraîne à la fois la présence de globules blancs et de bactéries dans les urines. Toute leucocyturie n'est pas d'origine bactérienne. Toute bactériurie ne signifie pas obligatoirement infection des voies urinaires.

A - LA LEUCOCYTURIE

1) Culot urinaire

La méthode simple de l'examen du sédiment urinaire garde toute sa valeur : les polynucléaires plus ou moins altérés, groupés en paquets sont faciles à reconnaître à l'examen microscopique.

A partir de quelle limite inférieure doit-on considérer une leucocyturie comme pathologique ?

Jusqu'à 5 leucocytes par champ microscopique et surtout au delà de 10. Cependant il importe de souligner la variabilité de ces résultats (comme l'a montré Triger (60) en fonction de la température, de l'alcalinité, de l'osmolarité des urines, de l'heure du prélèvement, de la diurèse.

2) le compte d'Addis

" La frontière est à 2000 leucocytes/mn ; au-dessus le cas devient douteux ; à 5000 il est pathologique " - Vermeil -.

La présence d'une leucocyturie avec absence de germes doit faire rechercher avant tout une bacillose.

Enfin, une protéinurie peut être recherchée. En général, elle est faible et ne dépasse pas un gramme par litre.

B - LA BACTERIURIE

Trouver le germe lui-même est une manière directe d'établir le diagnostic. Ceci pose un problème fondamental car la présence de germes en faible quantité dans les urines ne traduit pas toujours une infection, c'est dire l'intérêt de connaître le nombre de colonies de bactéries par centimètres cubes et d'avoir une mesure quantitative (Hamburger n°(25) ; Mann n°(43) ; Mongeau (44 et 45) ; Parker n°(50).

1) Numération bactérienne

a) Techniques

- de dilutions croissantes d'urine : c'est la méthode classique de bactériurie mais elle est minutieuse et longue.

Le nombre de bactéries est rapporté au millilitre d'urines. L'ensemencement sur gélose nutritive d'infimes quantités d'urine connues grâce à des anses de platine.

- Uricult : peut être facilement utilisé par tous les médecins. C'est un milieu de culture coulé sur les deux faces d'une lame de verre, contenu dans un petit récipient stérile. Il suffit de tremper cette

lame dans les urines fraîchement émises, de la remettre dans son récipient et de la laisser incuber. Le lendemain, tout germe déposé sur la lame aura donné naissance à une colonie facilement visible. Le nombre de germe est déterminé très simplement par comparaison avec des photographies de lames semblables, incubées avec différentes concentrations déterminées de germes.

Cette méthode répond à la double exigence :

- Mise en culture immédiate
- Recherche quantitative avant la détermination qualitative.

Ce test est peu onéreux et hautement rentable, en évitant certaines identifications de germes.

- Les tests chimiques de dépistage se basent sur certaines propriétés métaboliques des bactéries. En présence d'un certain nombre de germes, la substance indicatrice se colore. Il existe de nombreuses causes d'erreur et cette méthode est peu satisfaisante (Arneil n°(3) et Branson n°(8).

b) résultats

Kass (n°27 et 28) fut le premier à mettre à l'honneur la numération des germes. Cattell (n°12 et 13), Clabaugh (n°15), Hoepric (n°26) O'Sullivan (n° 49), Schneierson (n° 55) et la majorité des auteurs actuels considèrent que le seuil, à partir duquel on peut authentifier une infection urinaire, est de 100.000 germes par millilitre. Au dessous de 10.000 germes par millilitre, on considère l'urine comme normale.

Entre 10.000 et 100.000 germes, le diagnostic est incertain et il est nécessaire de pratiquer un nouvel examen.

Cette donnée statistique est facile à utiliser bien que l'on connaisse des variations selon la diurèse (Roberts), le pH, la teneur en protéines des urines .

Un nombre élevé de germes augmente seulement la probabilité qu'il s'agit bien d'une infection significative, mais il ne permet pas une appréciation quantitative de cette infection.

NATURE DES GERMES

Cette identification reste l'examen essentiel de tout examen bactériologique urinaire effectué dans un but thérapeutique. Brizuela ('10) rapporte la statistique suivante :

- Proteus	: 45 % des cas
- Klebsiella pneumoniae	: 19,1 % des cas
- Escherichia Coli	: 11,7 % des cas
- Citrobacter	: 7,3 % des cas
- Pseudomonias	: 10,2 % des cas
- Staphylococcus aureus	: 2,9 % des cas

Les bacilles Gram négatifs sont responsables d'infections urinaires dans environ 95 % des cas, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Cette fréquence avait ainsi, à une certaine époque, expliqué le terme de "colibacillose" pour parler d'infection urinaire. La fréquence des germes retrouvés varie également avec l'introduction de l'antibiothérapie. Ainsi, en milieu hospitalier, celle des infections à colibacilles a diminué à 40-50 % des cas, tandis qu'a augmenté celle des proteus et pyocyanique. Malgré l'opinion de Stamey (n° 56 à 59) il semble que les infections polymicrobiennes soient en augmentation et atteignent 20 % des cas.

ANTIBIOGRAMME

Il faut d'abord s'assurer de la réalité de l'infection avant de tester la sensibilité du germe en cause.

Il reste pour la plupart du temps, indispensable, en raison de la résistance nouvelle des germes à certains antibiotiques ou à certains sulfamides.

On peut utiliser deux techniques :

1) La technique des disques :

L'activité de l'antibiotique se traduit par l'existence d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne à la périphérie du disque. Facile à exécuter et relativement rapide, cette méthode reste peu précise.

2) La technique des dilutions en milieu liquide :

La souche ensemencée dans une série de tubes contenant un bouillon spécial et des concentrations croissantes de l'antibiotique dont on désire tester l'efficacité. On détermine ainsi la concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) et la concentration bactéricide.

En milieu hospitalier, les germes les plus résistants semblent être :

- Le bacille pyocyanique,
- Le serratia,
- Le providencia,
- Le proteus Rettgeri

Il faut cependant se souvenir que le test est fait sur milieu nutritif artificiel et que le comportement du germe ne sera pas nécessairement le même dans l'organisme. Ainsi un antibiotique peut être actif sur le plan clinique et se révéler inefficace à l'antibiogramme.

Faire ainsi le diagnostic d'infection urinaire de manière correcte n'est pas toujours facile. Or, souvent, la prescription de longues cures d'antibiotiques en dépend. Il est donc logique de connaître les limites des examens de laboratoire.

E V O L U T I O N

En raison des risques importants que présente une infection urinaire, on doit d'une manière générale :

- identifier le germe et pratiquer un antibiogramme,
- traiter pendant assez de temps, de manière correcte,
- rechercher une cause à cette infection et si possible en envisager un traitement étiologique,
- effectuer une surveillance clinique et bactériologique après traitement.

En effet, l'évolution naturelle des infections urinaires peut être très variable, allant de la guérison spontanée définitive, à la destruction complète du parenchyme rénal.

Seule la stérilisation complète de l'appareil urinaire met à l'abri de la destruction ultérieure des reins.

CRITERES DE GUERISON.

- Tout signe clinique doit avoir disparu,
- Le compte d'Addis doit montrer moins de 5000 GB/mn,
- Les urines doivent rester stériles 10 jours au moins après l'arrêt de l'antibiothérapie (Acar n° 1).

Ce contrôle bactériologique est indispensable, seule compte la guérison bactériologique.

INFECTION LOCALE.

a) les rechutes constituent la reprise ou la contamination d'une infection urinaire, dont la flore microbienne reste identique ou ne s'est modifiée que de manière progressive.

Il s'agit d'un échec du traitement.

L'infection urinaire a persisté, mais les symptômes cliniques et biologiques avaient été transitoirement masqués par un traitement n'ayant pas obtenu l'éradication microbienne. Très rares sont les cas où tout signe biologique avait disparu.

Il est nécessaire de suspecter une obstruction de la voie excrétrice ou un foyer parenchymateux.

b) les réinfections vraies diffèrent des rechutes, car le germe responsable du nouvel épisode est différent du précédent. Très souvent, les épisodes infectieux sont séparés par des intervalles libres et sont secondaires

à une infection ascendante par voie uréthrale.

c) l'infection mixte : Certaines infections urinaires sont dues parfois à plusieurs germes dont l'un est souvent prédominant.

Le traitement du germe prédominant détruit celui-ci, mais parfois est inactif sur les autres germes qui se mettent à proliférer. Il faut réadapter le traitement.

d) la résistance des germes après une antibiothérapie : Quelques souches deviennent résistantes et prolifèrent alors.

GENERALISATION DE L'INFECTION .

Une bactériémie ou une septicémie peut avoir un point de départ urinaire : il s'agit essentiellement de germes Gram négatif. Une hémoculture à Gram négatif doit faire pratiquer un bilan urologique. C'est dire la valeur des hémocultures, compte d'Addis, urocultures, pour en porter le diagnostic. Ces septicémies ont la même symptomatologie, le même traitement et la même évolution que les autres septicémies à germe Gram négatif.

ATTEINTE DU PARENCHYME RENAL.

La destruction aiguë du rein et la nécrose papillaire restent exceptionnels.

La prévention de la destruction des reins, par le dépistage et le traitement précoce de toute infection urinaire est une des plus importantes mesures de la médecine préventive.

La pyélonéphrite représente plus de la moitié des cas d'insuffisance rénale et sa fréquence est très grande. Zinner et Kass (64) ont étudié le devenir à long terme, pendant 10 à 14 ans, d'infections urinaires apparues lors de la grossesse. Lorsque l'infection a récidivé, 28 % de ces femmes présentent une pyélonéphrite chronique.

C'est souligner la nécessité d'une surveillance clinique et bactériologique. Beaucoup de lésions de pyélonéphrites peuvent évoluer à bas bruit, sans aucun symptôme alarmant. Ce risque de pyélonéphrite est très difficile à évaluer, car

Lorsque l'examen radiologique des reins et la fonction rénale sont normaux, il est très difficile de savoir s'il existe un début de pyélonéphrite.

Les signes radiologiques ne sont pas spécifiques.

Il est possible peut-être qu'une néphropathie interstitielle évolue sur un mode chronique alors que l'infection urinaire semble guérie.

Les signes cliniques de pyélonéphrite chronique sont souvent inexistants. Les examens biologiques trouvent :

- une protéinurie souvent faible,

- une leucocyturie avec parfois des cylindres leucocytaires qui témoignent de l'oligurie rénale des leucocytes,
- une atteinte de la fonction rénale,
- insuffisance rénale de degré variable comme en témoigne l'élévation de l'urée sanguine et de la créatininémie,
- perte obligatoire du sodium et de l'eau avec des troubles de l'acidification des urines expliquant l'acidose métabolique avec hyperchlorémie et la difficulté de concentrer les urines.

La ponction biopsie rénale ne montre pas de signe caractéristique et peut être dangereuse. Des zones de tissu lésé avec infiltration inflammatoire et sclérose mutilante voisinent avec des zones de tissu sain, puis les lésions augmentent progressivement. Ces lésions prédominent au niveau de la médullaire, car elle se défend moins bien que la corticale.

Ce risque de pyélonéphrite chronique et de néphropathie interstitielle doit être essentiellement recherché :

- sur certains terrains : diabète, grossesse, néphropathie antérieure,
- ou sur des obstacles de la voie excrétrice.

C'est dire la nécessité d'éliminer un facteur mécanique local, qui entretient l'infection, et de traiter le terrain qui sensibilise le rein à l'infection.

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.

Elle revêt cliniquement le tableau classique de l'insuffisance rénale chronique, cependant, très souvent la tension artérielle reste longtemps normale ou peu élevée, peut-être par fuite du sodium dans les urines, liée à l'atteinte médullaire.

Elle représente le risque majeur et le plus grave à long terme de toute infection urinaire.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

Très longtemps, la tension artérielle reste à des chiffres normaux. Lorsqu'il existe une insuffisance rénale, l'hypertension reste modérée, sensible au traitement et sans retentissement viscéral important.

Cependant, il faut connaître qu'inversement, le rein d'un hypertendu pour toute autre cause, s'infecte plus facilement qu'un rein normal et qu'alors

il est difficile de faire la part de l'infection urinaire et de l'atteinte rénale liée à l'hypertension préexistante.

FORMATION DE CALCULS.

L'infection urinaire qui entraînerait l'apparition de calculs est dûe essentiellement au *Protéus Mirabilis*.

Ce sont des gros calculs coralliformes qui peuvent entraîner des répercussions rénales et entretenir l'infection.

Il est impérieux de les enlever chirurgicalement pour ces deux raisons.

ETIOLOGIES

Toute infection urinaire demande un bilan pour rechercher une cause, aussi bien pour une cystite qu'une pyélonéphrite.

Pour ce faire, un bilan clinique et paraclinique s'impose.

BILAN - ENQUETE.

A - Interrogatoire

Recherche d'antécédents de colique néphrétiques, d'hématurie.

B - Clinique

- Palpation des fosses lombaires à la recherche :
 - d'un gros rein,
 - d'une douleur.
- Douleur sur le trajet urétéral,
- Recherche d'un globe vésical
- ne pas omettre de pratiquer un toucher rectal et un toucher vaginal,
- Examen des organes génitaux externes chez l'homme.

C - Laboratoire

1) Bactériologie : ces examens ont déjà été étudiés.

2) Etude fonctionnelle du rein en pratiquant un dosage de la créatininémie, de l'urée sanguine et des diverses clearances.

D - Radiologique

Les examens radiologiques tiennent une place de premier plan dans l'exploration de l'appareil urinaire atteint d'infection. L'U.I.V. ou l'urotomographie est indispensable au cours de toute infection urinaire, quel'en soit l'aspect clinique et les conditions de survenue. Elle donne des renseignements sur la valeur fonctionnelle rénale, sur la morphologie des voies excrétrices depuis les petits calices jusqu'à l'urèthre.

On n'omettra pas de faire pratiquer en même temps, une cystographie pré, per et post-mictionnelle.

Il est à noter que l'infection urinaire, lorsqu'elle intéresse tout l'arbre urinaire, entraîne souvent une hypotonie des voies excrétrices, bassinets

et uretère, qui peut rendre difficile l'interprétation radiologique et qui nécessite alors un nouvel examen après un délai de plusieurs semaines, à distance de l'infection.

L'U.P.R., la cystographie ne sont pratiquées que loin d'un épisode infectieux et pour rechercher certaines causes.

Les examens endoscopiques ne sont envisagés que dans certaines étiologies.

Il est classique de différencier les infections urinaires d'après leur topographie haute ou basse. Cette différence n'est pas toujours réelle, car l'appareil urinaire est un tout, ainsi, bien des lésions hautes se traduisent cliniquement par des signes de cystite.

Les infections urinaires basses récidivantes s'accompagnent dans 50 % des cas d'une infection haute (Stamey n° 56 à 59).

ATTEINTES DU BAS APPAREIL.

A - Communes à l'homme et à la femme

1) Corps étrangers intravésicaux.

Ils peuvent être variés, mais il faut en particulier rechercher :

- des fils de suture d'intervention chirurgicale ou gynécologique,
- l'extrémité d'une sonde à demeure,
- mais surtout un calcul vésical qui est parfois volumineux.

Ce calcul impose de retrouver une cause favorisante : un obstacle du bas appareil qui demande à être diagnostiqué et à être traité. La symptomatologie fonctionnelle s'aggrave en position debout, et le calcul calcique est radiologiquement visible.

2) La stagnation vésicale, qui est un excellent bouillon de culture.

On doit apprécier le résidu vésical, mais il n'existe pas de parallélisme entre l'importance de ce résidu et celui de l'infection. Il est nécessaire de rechercher un obstacle sur le bas appareil : maladie du col, hypertrophie prostatique liée à un adénome ou à un cancer.

3) Les tumeurs de la vessie.

La cystite peut être le premier signe révélateur de la tumeur ; mais elle peut être la cause d'erreurs en montrant à la cystoscopie des lésions inflammatoires importantes.

Enfin, au cours de l'évolution, elle peut devenir le signe le plus préoccupant par son intensité et poser un problème thérapeutique.

4) Les lésions extra-vésicales de voisinage.

a) fistule sigmoïdo-vésicale, imposant la recherche d'un cancer du sigmoïde ou d'une sigmoïdite diverticulaire.

La fistule est souvent difficile à mettre en évidence par l'endoscopie, car mal vue au milieu d'une muqueuse inflammatoire. L'intervention chirurgicale est nécessaire.

b) les tumeurs de voisinage, gynécologique ou digestives. L'atteinte vésicale traduit l'extension de la tumeur.

5) La tuberculose.

Très souvent, la tuberculose vésicale prend le masque d'une infection banale, c'est dire la nécessité de toujours rechercher les bacilles de Koch dans les urines devant une infection urinaire.

6) Les petites vessies.

Elles s'infectent très facilement quelles que soient leurs étiologies. La pollakiurie, signe de la petite vessie, s'accompagne alors de signes infectieux.

7) Les manoeuvres instrumentales.

Elles sont une cause très fréquente actuellement, surtout en milieu hospitalier.

Il faut se méfier :

- de la responsabilité des sondes à demeure,
- des sondages vésicaux pour les urocultures,
- des sondages pour rechercher un résidu,
- des examens endoscopiques vésicaux.

C'est dire la nécessité de ne pas faire de manoeuvres instrumentales, dans la mesure du possible.

B - Chez l'homme

On doit presque toujours retrouver une cause et traiter celle-ci. En plus des causes précédemment citées, il faut rechercher :

- Une prostatite : le toucher rectal découvre une grosse prostate douloureuse avec un oedème de la paroi.
- Après une intervention sur la prostate, il faut rechercher un nouvel obstacle ou un résidu important.

C - Chez la femme

La conduite diagnostic et thérapeutique est beaucoup plus difficile à adopter. Il est toujours nécessaire :

- de rechercher une cause qui est beaucoup moins souvent retrouvée,
- d'en préciser l'évolution : les récurrences,
- de rechercher une cause favorisante : diverticulite, grossesse, constipation, diabète, facteurs psychologiques en rapport souvent avec l'activité sexuelle. Les symptômes se rattachant au début de l'activité sexuelle peuvent avoir une origine aussi bien infectieuse que traumatique (Ward MC Quand).

Le traitement doit être bien adapté et bien conduit, car bon nombre de femmes se traitent elles-mêmes d'une manière incorrecte et surtout trop courte.

ATTEINTES DU HAUT APPAREIL.

1 - Lithiases

Elles sont d'une grande fréquence. Elles risquent d'entraîner des complications mécaniques. Elles imposent un traitement étiologique, car, sans cela, l'infection urinaire risque de récidiver. On peut différencier :

- a) Celles qui sont non obstructives, le plus souvent pyéliquies ou calicielles, qui nécessitent un traitement chirurgical si le calcul n'est pas évacué.
- b) celles qui sont obstructives, le plus souvent urétérales. Leur indication chirurgicale est plus urgente, car le rein risque d'être détruit par pyonéphrose et un état septicémique peut apparaître.

2 - Anomalies du parenchyme rénal

- a) les reins polykystiques s'infectent facilement, ce qui doit être différencié de l'infection d'un kyste.
- b) l'abcès du rein associe des signes généraux, des lombalgies et une infection urinaire sévère.
- c) La pyélonéphrite chronique, dont le diagnostic est parfois difficile.
- d) la nécrose papillaire se voit essentiellement chez le diabétique : le diagnostic est surtout radiologique.

Ces deux dernières causes peuvent également être des complications de l'infection urinaire.

3 - Malformations congénitales des voies excrétrices.

a) le reflux vésico-urétéral est la cause la plus fréquente chez l'enfant. Rarement, il existe une douleur vive de la région lombaire pendant la miction. Son diagnostic est facilement porté sur la cystographie. Chez l'adulte, se pose un problème essentiellement thérapeutique et parfois difficile à résoudre, celui de l'indication d'une intervention anti-reflux.

b) l'hydronéphrose est due dans la majorité des cas à une anomalie de la jonction pyélo-urétérale.

c) autres malformations : méga-uretère, rein à fer à cheval...

Il est parfois difficile d'affirmer que l'anomalie, souvent minime, est effectivement responsable de l'infection urinaire : il en est ainsi des discrètes anomalies de la jonction pyélo-urétérale, d'une dilatation modérée et localisée de l'uretère.

L'INFECTION URINAIRE EN COURS DE LA GROSSESSE.

Le risque de ces infections n'est pas négligeable, ce qui souligne la nécessité de les dépister systématiquement. En effet, très souvent, il n'existe pas de signe fonctionnel et, seuls, le culot urinaire et les urocultures la confirmeront. Ailleurs, il existe un tableau fébrile, évoquant une pyélonéphrite. Le traitement doit éviter l'acide nalidixique, les cyclines, les sulfamides, car ces produits sont toxiques pour le fœtus. Le traitement doit être prolongé, pour éviter les récurrences et le passage vers une pyélonéphrite qui surviendrait chez 50 % de femmes enceintes, avec une infection urinaire non traitée.

T R A I T E M E N T

La thérapeutique a pour but de stériliser les urines (Kraytman 30 et Warin n° 62).

Il est nécessaire que ce traitement soit bien adapté et d'une durée assez longue.

Pour cela, il importe :

- de Préciser la nature du germe,
- le nombre de colonies/cc
- la sensibilité aux différents antibiotiques
- de rechercher une étiologie.

1 - LES MOYENS.

1) Choix de l'antibiotique

L'antibiotique ou le sulfamide utilisé doit obéir à certaines règles.

a) il doit posséder une bonne élimination urinaire et une bonne concentration tissulaire.

Ainsi on peut éliminer la Novobiocine, la Rifamycine, la Pristinamycine, la Staphylomycine qui ont une mauvaise excrétion urinaire.

La bonne concentration tissulaire est nécessaire pour traiter les foyers parenchymateux.

b) il doit être actif sur le germe et donc être adapté suivant l'antibiogramme dans la mesure du possible.

Lorsque le traitement est commencé, avant d'avoir les résultats des examens biologiques, on peut se baser sur les antécédents du malade : infection urinaire, traitement précédent et conditions de survenue.

Le tableau n° 1 emprunté à la "Revue du Praticien" 1974,24,19 p;1772-1773, réunit les principaux agents antibactériens et leurs taux urinaires moyens sur 24 h ainsi que le pourcentage de leur élimination urinaire.

2) Le traitement étiologique de ces infections est souvent d'ordre chirurgical

- Lithiase, adénome prostatique, reflux vésico-urétéral, tumeurs.

L'acte chirurgical est accompagné d'une désinfection pré, per et post-opératoire.

3) Le traitement adjuvant

Variation du pH par acidification ou alcalinisation des urines. On sait que le pH des urines varie beaucoup avec le régime alimentaire. La plupart

NOMS GÉNÉRIQUES	NOMS DE MARQUE	Vie d'administration	Dose par 24 h	Taux urinaire moyen % g/g	Réactions allergiques
● Bêta-Lactamines : Pénicillines : - pénicilline G - phénoxyméthylpénicilline - phénoxyéthylpénicilline - phénoxypropylpénicilline - clometocilline - ampicilline Substances libérant de l'ampicilline : - hétacliline - métampicilline - pivampicilline - amoxicilline - carbénécilline - indanylcarbénécilline - méthicilline - oxacilline - cloxacilline - dicloxacilline Céphalosporines : - céphalotine - céphaloridine - céphacétrile - céphapirine - céfazoline - céphalexine - céphradine ● Aminosides : - streptomycine - kanamycine - gentamicine - tobramycine - lividomycine	Spécilline-Nécépén. Oracilline-Fenoxipen-Oспен. Synthécilline-Peniplus. Brocilline. Rixapen. Pénicilline-Totapen-Penbritine. Versapen. Suvipen, Magnipen. Pivatil-Pondocilline. Clamoxyl. Pyopen. Géopen. Flabelline-Penisaph. Bristopen. Staphybiotic-Orbénine-Cloxypen. Diclocil. Kéfin-Céfalotine. Kéfodine-Céporine. Célospor. Kéforal-Céporexine. Streptomycine-Didromycine. Dihydrostreptomycine. Kanamycine-Kamycine. Gentalline. Nebicine. Livaline.	I.M.-I.V. p.o. p.o. p.o. p.o. p.o. I.M.-I.V. — — p.o. p.o. I.V. p.o. I.M.-I.V. p.o., I.M.-I.V., p.o. I.M.-I.V. I.M.-I.V. I.M.-I.V. I.M.-I.V. p.o. p.o. I.M.-I.V. I.M.-I.V. I.M.-I.V. p.o. p.o. I.M.-I.V. I.M.-I.V. I.M.-I.V. I.M., I.M., I.M.	2-4 millions 3 millions 1,5 - 2 g 1,5 - 2 g 1,5 - 2 g 2 g 2 g — — 1 - 2 g 1 - 2 g 16 - 30 g 2 - 4 g 4 - 8 g 2 - 4 g 4 - 8 g 2 g 2 g 2 g 4 - 8 g 2 - 4 g 3 - 6 g 4 - 8 g 3 - 6 g 2 - 4 g 2 - 4 g 1 g 1 g 80 - 160 mg 75 - 150 mg 1 g	200 - 800 100 - 400 100 - 400 100 - 400 100 - 400 500 2 000 — — 1 000 1 000 10 000 1 000 - 2 000 50 - 250 600 - 1 000 2 000 2 000 2 000 900 - 2 500 1 000 - 2 000 1 000 - 2 000 2 000 - 3 000 1 000 - 2 000 2 000 - 3 000 1 000 - 2 000 1 000 - 2 000 300 - 500 200 - 600 30 - 200 30 - 200 300 - 600	Réactions allergiques — — — — Réactions allergiques 30 70 — — 60 60 85 60-70 65 20 45 60 70 90 55 85 80 55 95 95 95 70 80 80 80 90

chloramphénicol	Chloramphénicol-Trionmycine-Sinlomycétine.	p.o.	1,5 - 2 g	50 - 200	80-95 dont 5-10 % sous forme active	Tox médullaire
— hémisuccinate de chloramphénicol — thiamphénicol	Solnicol. Thiophénicol.	I.M.-I.V. p.o. I.M.-I.V.	1 - 4 g 1,5 - 2 g 1,5 g	100 - 250 1 000 1 000	65 65	— —
• Tétracyclines : — tétracycline	Tétracycline-Tétracyne-Sandlomycine-Hexacycline-Sifacycline...	p.o.	1,5 - 2 g	100 - 150	45	Toxicité hépato-rénale (femme enceinte et lés périnés) Fixation os dents (fœtus jeune enfant)
— oxytétracycline	Terramycine.	p.o.	1,5 - 2 g	100 - 400	45	—
— chlortétracycline	Auréomycine.	I.M.-I.V.	0,500 - 1 g	200 - 600	60	*
— déméthylchlortétracycline	Mexocine-Ledermycine.	p.o.	1,50	15 - 20	15	*
— rolitétracycline	Transcylone	p.o.	0,60 g	30 - 50	30	—
— méthacycline	Rondomycine-Mégamycine.	I.M.-I.V.	0,50 g	100 - 400	60	—
— doxycycline	Vibramycine.	p.o.	0,60 g	30 - 50	30	—
— minocycline	Minocine.	p.o.	0,20 g 0,20 g	20 - 35 10 - 15	10 10	— —
• Macrolides : — érythromycine	Erythromycine-Abbotticine-Propiocrine.	p.o.	1,5 - 2 g	5 - 60	5	—
— spiramycine	Rovamycine.	p.o.	3 g	100 - 200	10	—
— oléandomycine	T.A.O.	p.o.	1,5 - 2 g	100 - 200	10	—
— lincomycine	Lincomcine.	p.o.	1 - 2 g	20 - 40	10	—
— clindamycine	Dalacine.	I.M.-I.V. p.o.	1,2 - 2,4 g 0,60 - 0,90 g	50 - 100 20 - 40	40 10	—
— rifampicine	Rifadine-Rimactan.	p.o.	0,90 g - 1,20 g	50 - 100	25	Toxicité hépatique
— polymyxine B	Aremyxine (ex-Apesporine).	I.M.-I.V. I.M.-I.V.	1 - 1,5 million 3 millions	20 - 50 20 - 50	50 50	Toxicité rénale et troubles neurologiques
— colistine	Colimycine.					
• Sulfamides : — sulfaméthylthiodiazol	Rufol.	p.o.	0,50 g	1 000	très rapide	Réactions allergiques
— sulfisomidine	Elcosine.	p.o.	1 - 2 g	1 000	rapide	—
— sulfafurazol	Gantrisine.	p.o.	2 g - 3 g	1 000	rapide	—
— sulfaméthoxazole	Gantanol.	p.o.	1 - 2 g	1 000	Semi- retard	—
— sulfaproxyline + sulfamérazine	Dosulfine.	p.o.	2 - 3 g	1 000	—	—
— sulfaméthoxazole + triméthoprime	Bactrim-Eusaprim.	p.o.	Sulf. : 800 mg T.M.P. : 160 mg	Sulf. : 500 T.M.P. : 100	60 50	Réactions allergiques et toxicité médullaire
— acide nalidixique	Négram.	p.o.	3 - 4 g	100 - 300	90	Troubles oculaires Troubles psychiques
— nitrofurantoïne	Furadoïne-Furadantine.	p.o.	0,30 - 0,60 g	150 - 200	90	Polyneurie. insécret pulmonaire.

* Photosensibilisation.

Les auteurs s'excusent des noms commerciaux qui ont pu être omis, de produits non cités particulièrement parmi les sulfamides...

des urines infectées ont un pH alcalin lorsqu'il n'y a pas de glycosurie.

Le rôle du pH urinaire dans la survenue de l'infection n'est pas connu. Par contre, ce facteur peut intervenir dans le traitement, en particulier sur l'acidité du produit.

Les aminosides (Streptomycine, Kanamycine, Gentamycine) et l'Erythromycine ont leur activité majorée en milieu alcalin. Au contraire, les Pénicillines et les Tétracyclines ont leur activité augmentée en milieu acide.

Au cours des traitements sulfamidés, l'alcalinisation des urines vise à éviter les accidents de cristallisation avec anurie.

II - LES INDICATIONS.

1) La posologie est variable selon les antibiotiques ou sulfamides prescrits. Le rythme des prises dans la journée est également variable, le plus souvent fractionné en deux prises.

La posologie doit être suffisante et il faut se méfier des doses trop faibles qui entraîneraient une persistance de l'infection. Cette posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale en fonction de son degré et du chiffre de la créatininémie. La posologie doit être alors réduite.

2) La durée du traitement est variable, mais doit être prolongée :

- en cas de cystite : 7 à 10 jours environ.
- en cas de pyélonéphrite aiguë : 18 à 20 jours.
- en cas d'infection chronique : environ 45 jours.

Ce traitement doit entraîner la guérison dont les critères peuvent être rappelés :

- disparition des signes cliniques,
- disparition de la leucocyturie,
- urines stériles,

C'est dire la surveillance clinique et para-clinique de tout traitement.

Toute infection urinaire doit être traitée du fait du risque évolutif. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à guérison complète.

III - CAUSE DES ECHECS.

- Posologie insuffisante ou traitement trop court,
- Antibiotique non adapté,
- Infection urinaire avec des germes multiples : le traitement tue certains germes alors que d'autres prolifèrent.
- Apparition de mutation ou de résistance de certains germes : il est nécessaire de refaire des urocultures avec un nouvel antibiogramme.
- Elimination insuffisante du produit chez un insuffisant rénal.

C H A P I T R E 2

P H A R M A C O L O G I E

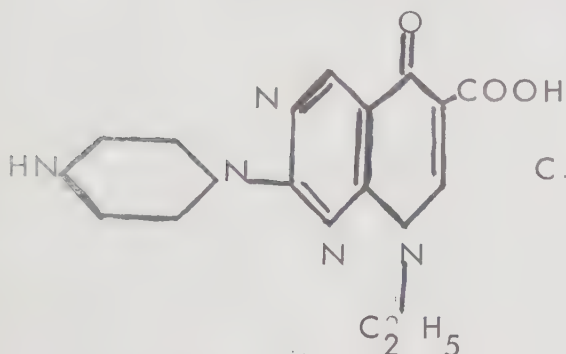
PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET ANALYTIQUES

Le 1489RB, composé d'Acide Pipémidique, a été synthétisé par les chercheurs des laboratoires Roger Bellon.

L'Acide Pipémidique répond à la structure chimique suivante :

Acide pipérazo-2oxo-5éthyl-8dihydro-5,8pyrido(2,3-d)pyrimidine 6carboxylique.

Sa formule développée est la suivante :



P.M=303,32

CARACTERES:

L'acide pipémidique se présente sous la forme d'une poudre blanc jaunâtre, de saveur amère, d'odeur nulle ou très faible, enrobée dans une capsule.

Ce composé est :

- très peu soluble dans l'éther et le benzène,
- peu soluble dans l'eau et l'éthanol
- légèrement soluble dans le chloroforme et le méthanol
- soluble dans les solutions acides et alcalines.
- son point de fusion est de 256°C environ, avec

décomposition.

IDENTITE:

1) Le spectre d'absorption de l'acide pipémidique en U.V. présente :

- un maximum vers 275nm, et un autre moins prononcé vers 323nm
- un minimum vers 298nm.

2) En chromatographie sur couche mince :

les tâches correspondant à l'étalon et à l'essai sont comparables et leurs Rf sont identiques ou très voisins.

LA PERTE:

A 100°C après passage pendant 4 heures s'avère inférieure à 5 %.

LES CENDRES SULFURIQUES:

Le taux des cendres n'est pas supérieur à 0,1 %

LES METAUX LOURDS:

A partir du résidu précédent par 1ml de Hcl, la coloration de la solution d'essai n'est pas plus intense que celle de la solution étalon.

LES IMPURETES ORGANIQUES:

La tâche correspondant à 1mcg de l'étalon est bien visible, aucune tâche secondaire n'apparaît sur la piste correspondant à 100mcg du produit essayé.

LE TITRE:

de l'acide pipémidique est :

$$\frac{303,2 \times N}{p (100-e)}$$

Le titre est compris entre 98 et 102

p = poids de la prise d'essai

N = nombre de ml d'acide Acétique utilisé

e = perte observée à 100°C.

T O X I C O L O G I E

La toxicité de l'acide pipémidique a été étudiée dans divers services de recherches pharmacologiques et toxicologiques.

Les travaux pratiqués ont porté sur la toxicité aiguë et sub-aiguë.

1°) La toxicité aiguë a été étudiée sur le rat et la souris.

L'acide pipémidique est peu toxique par voie intrapéritonéale et orale, chez la souris et le rat.

La toxicité est très faible par voie orale chez le rat, puisque l'administration d'une dose de 10g/kg ne provoque aucune mortalité.

2°) La toxicité sub-aiguë a été étudiée sur le rat et sur le chien.

L'acide pipémidique ne présente pas de toxicité particulière après administration par voie orale de doses allant de 25 à 150mg/kg.

De légères modifications de la glycémie et une petite diminution du poids des reins chez certains animaux traités à forte dose (100 à 150 mg/kg) ont conduit à pratiquer des investigations plus poussées qui n'ont pas montré de différences significatives de la glycémie. On note cependant une légère diminution persistante du poids des reins chez les rats mâles traités à la dose de 150 mg/kg, sans altération notable du fonctionnement et de l'anatomo-pathologie rénale.

T E R A T O L O G I E

L'étude tératologique de l'acide pipémidique, dans les conditions expérimentales pratiquée chez la souris du 6° au 14° jour de la gestation, aux doses de 20 et 200 mg/kg et chez la ratte du 5° au 7° jour de la gestation à la dose de 400 mg/kg montre :

- du point de vue embryotoxicité : pas d'effet réellement significatif.
- du point de vue tératologique : dénué d'activité.
- du point de vue du développement post-natal : pas d'action nocive sur la croissance des nouveaux-nés, après un temps d'observation de quatre semaines

ETUDE DES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

ACTION SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE.

L'acide pipémidique a été administrée par voie intra-gastrique aux doses de 10, 25, 50 et 100 mg/kg, chez le chien anesthésié.

Les résultats obtenus montrent :

- une faible diminution de la pression intra-ventriculaire gauche sans retentissement sur la pression aortique.
- une diminution fugace, suivie d'une augmentation de la pression veineuse centrale (doses de 50 et 100 mg/kg).
- pas de modifications significatives:
 - des débits artériels fémoraux coronaires,
 - de la fréquence cardiaque,
 - du tracé de l'E.C.G. (dose de 100 mg/kg)
- des modifications variables du coefficient hémodynamique (peu significatives),
- une tendance à l'abaissement du travail cardiaque externe,
- faible et fugace augmentation du complexe RT.

ACTION SUR LA FIBRE LISSE IN VITRO.

L'action de l'acide pipémidique a été recherchée selon la technique de Magnus. Les résultats obtenus montrent qu'il n'y a pas de modification du tonus de la fibre lisse et pas d'antagonisme spécifique avec les différents agents contracturants mis en oeuvre.

ACTION SUR LA CHOLERESE.

L'acide pipémidique est administrée par voie intra-duodénale à la dose de 200 mg/kg chez des rats mâles Wistar de 200 g, soumis à une diète hydrique depuis 18 heures. La sécrétion biliaire est recueillie par cathétérisme du cholédoque.

Les résultats obtenus montrent que le produit ne modifie pas la cholérèse du rat dans ces conditions expérimentales.

ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

PROTOCOLE

- Animal d'expérience : souris
- Doses du 1489RB : 50 et 200 mg/kg
- Injections pratiquées 30 minutes ou 1 heure avant le tests.

TESTS	PRODUITS UTILISES	RESULTATS
Action sur la motilité de la souris	Mis en suspension dans une solution de carbory-méthyl-cellulose à 1 % CMC Administré : 0,5 ml/20 g de poids à des souris de 20 à 24 g.	Aucune action sur la motilité.
Action sur la tige tournante	Les souris dont la coordination est normale, se maintiennent en équilibre pendant au moins 3 minutes sur une tige tournante à vitesse lente.	Aucune action dépressive noyable.
Potentialisation de l'hexobarbital	Un produit potentialisera l'hexobarbital (35 mg/kg) s'il y a perte du réflexe de redressement.	Pas de potentialisation significative.
Action analgésique	L'injection I.P. d'acétyl-salicylate de lysine (400 mg/kg) provoque des douleurs.	Faible action analgésique à la dose de 200 mg/kg.
Action anti-convulsivante	Injection I.P. de Pentetrazol (125 mg/kg), sulfate de strychnine 2 mg/Kg	Pas d'action anti-convulsivante.
Action anti-réserpine	L'injection I.P de réserpine (2mg/Kg) provoque un ptosis très marqué. Le 1489RB est mis en suspension dans le CMC 1 %.	Très faible action sur le ptosis à 200 mg/kg

ACTION SUR LA DIURESE.

L'acide pipémidique est administrée per os (25,50,200 mg/kg) à des lots de 10 rats Ceval de 250 g, soumis à un jeûne hydrique 17 heures avant l'essai. Les résultats obtenus montrent que ce produit ne modifie pas l'élimination urinaire du rat.

ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE.

Elle a été recherchée sur l'œdème de la patte du rat, provoqué par la carréagine. L'acide pipémidique est administrée per os (50,100 et 200 mg) à des rats mâles Wistar de 200 g, soumis à un jeûne hydrique 18 heures avant le test.

Les résultats obtenus montrent que, quelle que soit la dose administrée le moment de cette administration, le produit n'a pas d'action anti-inflammatoire.

ACTION ANTI-ULCEREUSE.

L'éventuelle action protectrice de l'acide pipémidique vis à vis de l'ulcère de contrainte a été recherché chez la ratte de 180 g, soumise au jeûne depuis 24 heures.

Les résultats obtenus montrent que dans ces conditions, le produit n'a pas d'action sur l'ulcère de contrainte chez la ratte.

RECHERCHE D'ACTION ULCERIGENE.

L'action ulcérigène a été recherchée par administration de 1 g/kg, d'acide pipémidique ou par administration pendant 5 jours de 200 mg/kg puis sacrifice et autopsie des estomacs.

Les résultats obtenus montrent que le produit n'a aucune action ulcérigène.

ACTION SUR LA COAGULATION.

A - Chez la souris et le rat

Cette action a été étudiée in vivo par la méthode du tube capillaire. L'acide pipémidique est administrée per os à des lots de souris aux doses de 25,50,100 et 200 mg/kg. Chez le rat a été étudié en outre le temps de Quick.

- Chez la souris, on note une diminution du temps de coagulation moyen de (37 et 16 %) à forte dose.
- Chez le rat, aucune action notable.

B - Chez le chien

La coagulation a été explorée par enregistrement du thrombo-élastogramme et le temps de céphaline kaolin.

L'acide pipémidique est administrée aux doses de 5 et 200 mg/kg, les résultats obtenus montrent que le produit n'a aucune action sur la coagulation chez le chien.

De l'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'acide pipémidique il ressort que :

- sur le système nerveux central, à forte dose chez la souris, ce composé possède une faible action analgésique et une très faible action sur le ptosis.
- sur le système cardio-vasculaire, ce produit possède une action très discrète, seule étant à noter une diminution de la pression intra-ventriculaire sans retentissement sur l'hémodynamique locale.
- Ce produit n'a pas d'action :
 - sur la fibre lisse,
 - sur la cholérèse,
 - sur la diurèse,
 - anti-inflammatoire,
 - anti-ulcéreuse,
 - ulcérigène.
- Sur la coagulation, l'acide pipémidique semble posséder une action discrète concernant une diminution du temps de coagulation à forte dose chez la souris seule.

-.-.-.-.-

L'acide pipémidique est donc un anti-bactérien à visée urinaire, doué d'une formule chimique originale.

Les diverses études pratiquées sur la souris, le rat et le chien ont montré :

- que sa toxicité est à peu près nulle,
- que son action tératogène et embryotoxique n'est pas significative pour pouvoir être interprétée.

Enfin quelques faibles actions ont pu être décelées à forte dose chez la souris (faible action analgésique, sur le ptosis et sur la coagulation).

CHAPITRE 3

ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE "IN VITRO" DE L'ACIDE PIPEMIDIQUE

RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS

Par suite des analogies de structure existant entre l'acide pipémidique et divers antiseptiques urinaux (acide nalidixique, acide oxolinique et acide pirimidique), il nous a paru intéressant de rappeler les résultats des travaux concernant l'activité antibactérienne in vitro de ces produits.

Puis nous rappellerons les travaux déjà effectués et dont les résultats nous ont été communiqués, avec l'acide pipémidique.

En ce qui concerne l'acide nalidixique.

Pour DUCASSOU et collaborateurs (19) les différentes études ont prouvé son efficacité sur les germes à gram négatif, et en particulier, *Shigella*, *E. Coli*, *Klebsiella* et *Enterobacter*, aérologènes.

Une étude de DENIS (12) et de BRISOU et collaborateurs(9) sur 1085 et 501 souches de bacilles à Gram négatif provenant d'infections urinaires, montre que le composé agit sur la majorité des souches et ne donne aucune résistance croisée avec les autres antibiotiques étudiés.

La détermination de la sensibilité vis à vis de 5 antibactériens majeurs effectuée par CHAMPELLE et CURCIER (14), sur 5184 souches de bacilles à Gram négatif, parmi lesquelles les 2/3 avaient une provenance urinaire, montre :

- une action très importante de l'acide nalidixique sur l'ensemble des entérobactéries et des achromobacter.

- une action nettement supérieure à celle des autres antibactériens sur la majorité des souches étudiées.

Selon DEITZ et collaborateurs (17) les C.M.I. d'acide nalidixique sur des bacilles à Gram négatif sont inférieures ou égales à 20 µg/ml. Les C.M.I. sur les germes à Gram positif étant comprises entre 50 et 500 µg/ml.; des résistances croisées avec d'autres antibactériens ne sont pas notées.

SENECA, d'après 327 cas montre qu'il existe une tendance à développer une résistance à l'acide nalidixique in vitro et in vivo.

En ce qui concerne l'acide oxolinique.

Les études effectuées in vitro et in vivo, concernant l'activité de ce produit, par (SINGEL et TURNER (51), ont montré que :

- Le spectre d'activité de l'acide oxolinique est comparable à celui de l'acide nalidixique pour les bacilles à Gram négatif, sauf en ce qui concerne *Pseudomonas*;

- L'acide oxolinique est actif contre *St.aureus* (C.M.I. de 3,1 à 12,5 $\mu\text{g/ml}$).

- Les C.M.I. d'acide oxolinique pour le germe *proteus* sont de l'ordre de 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Enfin l'acide oxolinique semble être de 8 à 16 fois plus actif in vitro et de 2 à 3 fois plus actif in vivo que l'acide nalidixique.

Les études, par la suite, ont porté sur le pouvoir bactéricide et le développement de la résistance (Turner).

L'acide oxolinique est plus bactéricide que l'acide nalidixique, notamment sur les souches de *Proteus* et d'*E.Coli*.

A la concentration de 0,19 $\mu\text{g/ml}$, il stérilise un inoculum de 2.10^5 bactéries/ml, tandis que 6,25 $\mu\text{g/ml}$ d'acide nalidixique sont nécessaires pour obtenir le même résultat. Les résistances rencontrées avec les deux produits sont identiques.

Enfin, une autre étude comparative effectuée par ATLAS (4) entre l'acide oxolinique et l'acide nalidixique a montré que :

- l'acide oxolinique est plus actif sur les entérobactéries sauf en ce qui concerne le germe *Pseudomonas*.

- les deux produits semblent moins actifs quand on a introduit un inoculum contenant un grand nombre de bactéries.

En ce qui concerne l'acide piromidique

Son spectre d'action s'étend essentiellement sur les bactéries à Gram négatif (*protéus* et *Klebsiella* notamment) et les staphylocoques (*Masamao shimuzu*).

On n'a pas observé de résistance croisée entre les autres antibactériens, sauf en ce qui concerne l'acide nalidixique.

Les C.M.I. d'acide piromidique pour la plupart des souches sont inférieures à 10 $\mu\text{g/ml}$.

Son activité est influencée par la présence de sérum par le pH.

Rappel des travaux concernant l'acide pipémidique

L'activité antibactérienne in vitro de l'acide pipémidique a été étudiée sur 186 souches, dont 88 récemment isolées d'infections urinaires, comprenant 25 souches de cocci à Gram positif et 161 souches de bacilles à Gram négatif. Cette activité antibactérienne a été appréciée par :

- antibiogramme standard
- détermination des C.M.I.

Les résultats obtenus ont montré que :

1°/ en ce qui concerne les bacilles à Gram négatif : les C.M.I. d'acide pipémidique se situent pour la majorité de ces souches entre 0,8 et 50 $\mu\text{g/ml}$.

Les concentrations qui inhibent la croissance de 50 % des souches sont comprises entre 0,8 et 3,1 $\mu\text{g/ml}$.

2°/ en ce qui concerne les cocci à Gram positif : les C.M.I. d'acide pipémidique se situent pour la majorité de ces souches entre 6,2 et plus de 50 $\mu\text{g/ml}$.

Modalité d'action antibactérienne :

Les différents travaux effectués semblent montrer que in vitro l'activité antibactérienne de l'acide pipémidique est peu influencée par le pH (dans les limites de 5 à 9) et par la présence d'héparine ou de sérum.

TRAVAUX PERSONNELS

1°) Objet :

L'acide Pipémidique étant essentiellement destinée au traitement des infections urinaires, son activité anti-bactérienne a été étudiée à partir des critères les plus souvent retenus en pratique courante

- Diamètre de la zone d'inhibition obtenue sur les antibiogrammes.
- Concentration minimale inhibitrice (C.M.I.)

L'activité de l'acide Pipémidique a été testée sur des souches récemment isolées chez des sujets, soit atteints d'infections urinaires soit porteurs d'infections généralisées. Dans ce dernier cas, n'ont été étudiées que des souches représentatives des espèces le plus souvent responsables d'infections urinaires.

Par suite des analogies de structure qui existent entre l'acide Pipémidique et l'acide Nalidixique, l'activité de ces deux agents a été comparée selon les mêmes critères.

2°) Origine des souches :

L'origine des souches étudiées est indiquée sur le tableau n°11.

Comme on peut le voir, ces souches proviennent de deux origines différentes :

a) il s'agit d'une part de souches isolées à partir d'hémocultures ou d'urocultures chez des malades hospitalisés au C.H.R. de Toulouse.

b) D'autre part ont été comprises dans notre étude, des souches isolées entre Septembre et Décembre 1973, chez des sujets adressés en Laboratoire de ville pour une analyse cyto-bactériologique des urines et sélectionnés comme porteurs d'infection urinaire sur les critères suivants :

- Leucocyturie supérieure à 20.000 leucocytes par minute,
- Bactériurie supérieure à 100.000 colonies par millilitre d'urine.

Les urines ayant servi à l'isolement ont été recueillies au Laboratoire le plus souvent après miction spontanée précédée de toilette locale ou parfois par sondage chez la femme. L'ensemencement a été pratiqué immédiatement après la miction et la détermination de l'antibiogramme effectué dès l'isolement.

ORIGINE DES SOUCHES

E S P E C E	HEMOCULTURES (Hôpital)	UROCULTURES (Hôpital)	UROCULTURES (Ville)	TOTAL
Staph. aureus	190	15	2	207
Strept. fecalis	29	6		35
E. Coli	195	41	93	329
Klebsiella	135		7	142
Entérobacter	74		5	79
Citrobacter	4			4
Alcalescens-Dispar	12			12
Proteus Mirabilis	59		23	82
Proteus indole +	32		2	34
Providencia	23		1	24
Serratia	35			35
Pseudomonas	103		3	106
Achromobacter	7			7
Acinetobacter	44			44
TOTAL	942	62	136	1140

La double origine de ces souches reflète les deux ordres de circonstances dans lesquelles sont rencontrées la plupart des infections urinaires

- soit chez des sujets hospitalisés pour des infections urinaires récidivantes ou secondaires à des lésions diverses de l'arbre urinaire et chez qui l'on rencontre souvent des bactéries multi-résistantes aux anti-bactériens habituels.

- soit chez des sujets porteurs d'infections urinaires basses ne nécessitant pas d'hospitalisation, mais caractérisées par une fréquence très grande et une meilleure sensibilité habituelle aux anti-bactériens

3°) Méthode d'étude :

L'activité anti-bactérienne de l'Acide Pipémidique et de l'Acide Nalidixique a été appréciée de deux manières différentes :

- pour les souches isolées chez les sujets ambulatoires par antibiogramme standard,
- pour toutes les souches quelle que soit leur origine, par la détermination de la C.M.I.

a) Antibiogramme

L'antibiogramme a été pratiqué dès isolement de la souche, sur gélose de Muller-Hinton, coulée en boîte de Pétri à raison de 20 ml de gélose pour une boîte de 9 cm de diamètre. L'ensemencement est réalisé par trempage à l'aide d'une suspension de germe en eau distillée stérile de densité choisie en fonction de l'espèce testée pour réaliser une culture de colonies dense mais non confluentes. Le diamètre de la zone d'inhibition est mesuré au compas à pointe sèche après 16 à 20 heures d'incubation à 37°C sans prédiffusion préalable. Chaque antibiogramme comportait :

- un disque d'acide pipémidique chargé à 30 µg
- un disque d'acide nalidixique de 6 mm chargé également à 30 µg

Ces deux disques étaient toujours placés au voisinage l'un de l'autre sur une même boîte.

b) Détermination des C.M.I.

La détermination des C.M.I. a été effectuée par dilution en gélose à l'aide d'un inoculateur automatique du type de l'appareil de Ridgway Watt. Par suite de la faible solubilité de ces produits en milieu aqueux, on pratique une première dissolution dans un aussi faible volume que possible de soude déci-normale ajoutée goutte à goutte ; puis l'on amène au voisinage du volume définitif avec de l'eau distillée et l'on ajuste le pH entre

7 et 8 par addition d'acide chlorhydrique. On complète la solution ainsi préparée à un volume exact pour réaliser une concentration de base titrant 1000 $\mu\text{g/ml}$.

A partir de cette solution mère, l'on pratique des dilutions successives de demi en demi, en eau distillée. Finalement, chaque dilution est incorporée à une gélose nutritive de pH 7,3 fondue et refroidie à 45°C dans la proportion de 1/10 v/v ; puis l'ensemble est coulé dans une boîte de Pétri de 9 cm de diamètre.

L'inoculum est constitué par une dilution au 1/100 d'une culture de 20 heures en bouillon nutritif ordinaire ; il est déposé automatiquement sur la gélose à l'aide de l'inoculateur permettant d'ensemencer simultanément 21 souches dont une souche de référence.

La lecture des résultats est pratiquée après 20 heures d'incubation à 37°C, la C.M.I. retenue étant la concentration la plus faible, ne laissant apparaître aucune culture visible au niveau du point d'inoculation.

4°) Résultats :

1) Spectre d'activité de l'Acide lipémidique.

a) Entérobactéries :

Les C.M.I. d'acide Pipémidique se situent pour la grande majorité de 534 souches d'Entérobactéries entre 0,4 et 50 $\mu\text{g/ml}$.

Les concentrations qui inhibent la croissance de 50 % des souches sont comprises entre 0,4 et 3,1 $\mu\text{g/ml}$ selon les espèces (tableau III). On ne note pas de différence nette entre la sensibilité des souches d'E.Coli, de Klebsiella ou d'Entérobactéries.

La même constatation peut être faite pour les deux catégories de Protéus (Mirabilis et Indole).

Il faut surtout signaler la grande sensibilité de l'espèce Providencia réputée comme particulièrement résistante.

b) autres bacilles à Gram négatif :

Les C.M.I. d'acide Pipémidique se situent pour la grande majorité des souches de bacilles à Gram négatif, étudiées entre 1,6 et 50 $\mu\text{g/ml}$.

La majorité de ces souches appartiennent aux genres Pseudomonas et Serratia qui comptent parmi les plus difficiles à éliminer des infections qu'elles provoquent.

Pour ces deux genres, les C.M.I. bloquant la croissance de 50 % des souches, sont situées entre 6,4 et 50 $\mu\text{g/ml}$.

Les souches de moraxelle sont nettement plus sensibles.

c) Cocci à Gram positif :

Les C.M.I. d'acide Pipémidique se situent pour la majorité des souches de Cocci à Gram positif étudiées, entre 6,4 et plus de 100 $\mu\text{g/ml}$. Ceci est net pour l'espèce streptococcus fécalis où plus de 50 % des souches sont insensibles à la concentration la plus élevée.

DISTRIBUTION DE SOUCHES D'ISOLEMENT RECENT A PARTIR D'HÉMOCULTURES

SELON LEUR SENSIBILITE IN VITRO A L'ACIDE PIPEMIDIQUE.

D'ENTEROBACTERIES	ESPECES	NOMBRE DE SOUCHES	C.M.I (mg/ml)												
			0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,2	6,4	12,5	25	50	100	>100	
534 souches	E.Coli	195	1	7	30	33	49	21	19	6	15	7	7	1	
	Klebsiella	135				7	33	61	13	11	3	3	1	3	
	Entérobacter	74			24	13	13	5	8	3	7	1			
	Protéus Indole	32			2	11	6	3	9		1				
	Protéus Mirabilis	59				16	15	10	13	5					
	Providencia	23			15	6	2								
	Citrobacter	4				1		1	2						
189 souches de bacilles à Gram (-)	Alcalescens-Dispar	12				1	4	2	3	2					
	Pseudomonas	103					18	20	25	25	10	4	1		
	Serratia	35			2		2	3	1	3	5	18		1	
	Moraxella	51			12		24	7	3	2	2	1			
219 souches de Cocci à Gram (+)	Staph.Aureus	190							10	24	30	81	38	7	
	Strept.Fécalis	29								5	2	3	2	17	

Nous avons illustré sur la figure n°1 les résultats obtenus avec les germes représentés dans notre étude par au moins 100 souches. On peut ainsi noter les grandes différences d'activité entre E.Coli et Klebsiella d'une part, Pseudomonas et Staphylococcus aureus d'autre part.

2) Comparaison entre l'acide Pipémidique et l'acide Nalidixique.

Pour chaque souche étudiée, la C.M.I. d'acide Nalidixique a été déterminée dans les mêmes conditions.

Les divers résultats ont été regroupés sur des graphiques qui permettent de situer chaque souche étudiée en portant en abscisse la C.M.I. d'acide nalidixique pour cette souche et en ordonnée la C.M.I. d'acide Pipémidique.

Sur ces graphiques, chaque souche est habituellement représentée par un point. Cependant, lorsque le nombre de souches de même caractéristique est élevé, nous avons schématisé le groupement par un cercle dont le noircissement est fonction du nombre de souches regroupées (le noircissement total du cercle représente environ 40 souches).

On peut ainsi objectiver la corrélation existant entre les deux produits ; trois types de distribution se dégagent de ces graphiques :

a) le premier type objective :

- une étroite corrélation entre les C.M.I. des deux produits pour une même souche (figure 2),

- une activité bactériostatique plus forte de l'acide Pipémidique : en effet, pour une souche donnée, la C.M.I. d'acide Pipémidique est en général égale à la moitié de celle de l'acide Nalidixique. Ce type de distribution se retrouve également sur la figure 3 portant sur 86 souches de bacilles à Gram négatif. (Serratia, Moraxelle essentiellement).

Ce premier type traduit donc une similitude d'activité avec toutefois une supériorité légère mais constante de l'acide Pipémidique.

b) le deuxième type objective une corrélation nettement plus faible ; on l'observe avec les souches de Cocci à Gram positif figure 4 et surtout avec les souches de Protéus (figure 5). Ce défaut de corrélation est lié à la présence de souches apparaissant peu sensibles à l'acide Nalidixique (C.M.I. supérieure à 12,5 µg/ml), mais plus sensibles à l'acide Pipémidique (C.M.I. inférieures à 12,5 µg/ml). Par conséquent, la supériorité de l'acide Pipémidique s'affirme davantage sur ce deuxième type de distribution.

c) le troisième type n'objective aucune corrélation entre les C.M.I. des deux produits.

On l'observe sur les souches de Pseudomonas et de Providencia (figure 6 et 7), ainsi 50 % des souches de Pseudomonas

Fig.1 : DISTRIBUTION DE 623 SOUCHES DE BACTERIES SELON LEUR SENSIBILITE IN VITRO AU 1489 RB

195 souches E Coli
 135 " Klebsiella
 103 " Pseudomonas
 190 " Staph. aureus

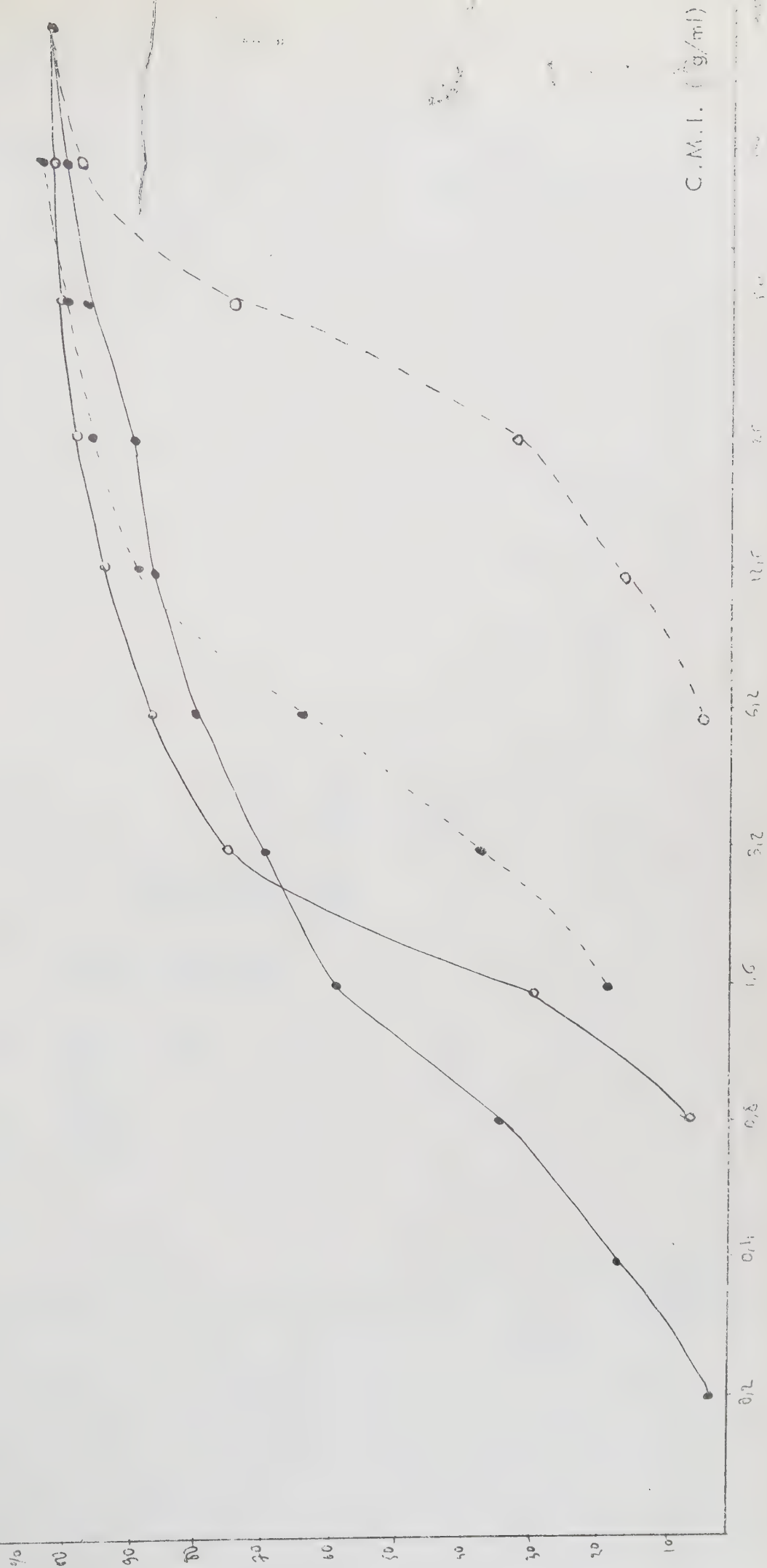


Fig. 2 : CORRELATION ENTRE LES C.M.I. D'ACIDE PIPEMIDIQUE et
L'ACIDE NALIDIXIQUE

420 souches d'enterobactéries

E.Coli 195
Klebsiella 135
Enterobacter 74
Citrobacter 4
Alcalins dispar 12

C.M.I. 1489 RB ($\mu\text{g/ml}$)

C.M.I. Acide Nalidixique
($\mu\text{g/ml}$)

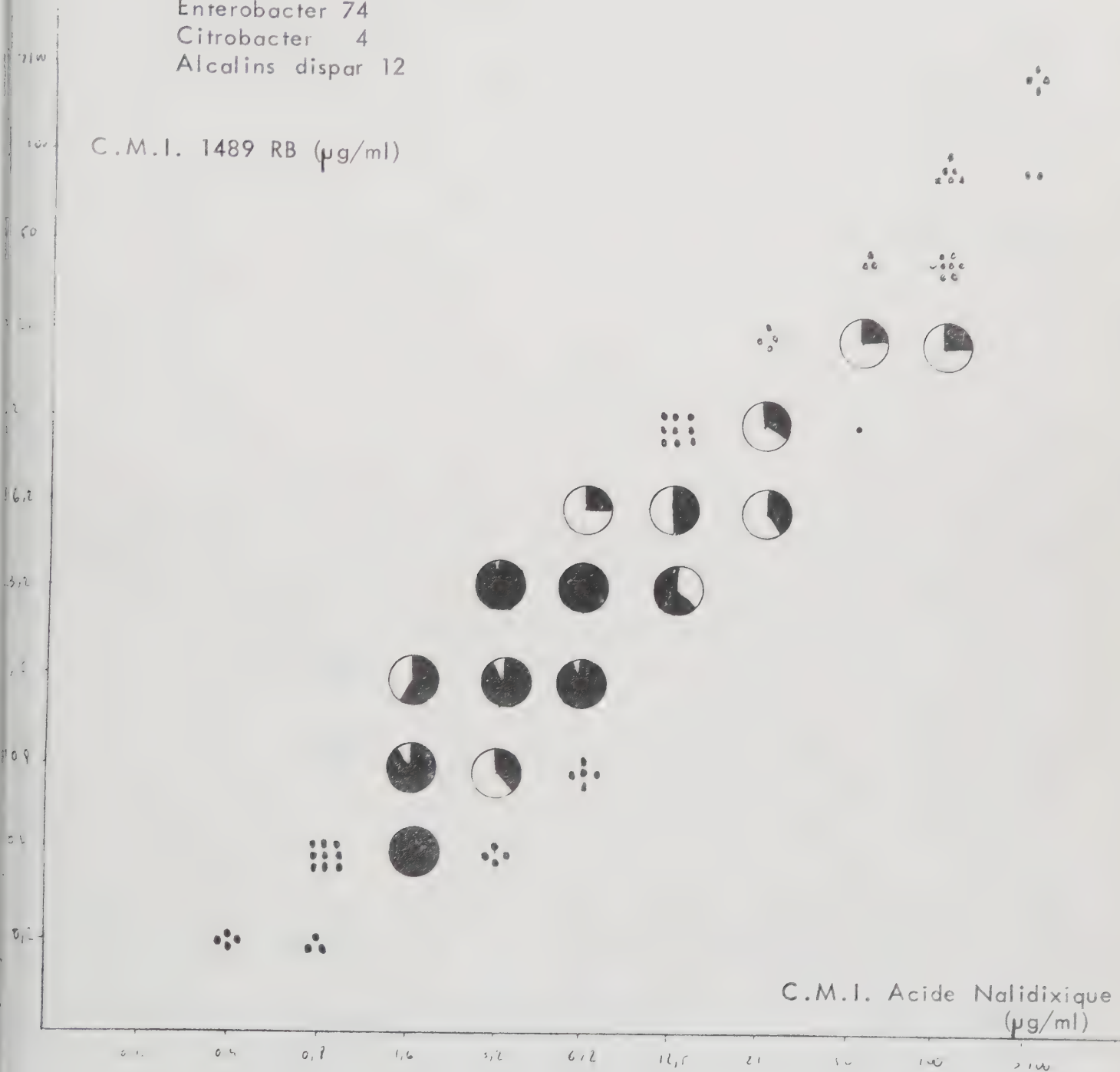


Fig. 3 : Corrélation entre les C.M.I. d'Acide Pipémidique et l'Acide Nalidixique

86 souches de bacilles à Gram négatif : Serratia 35
 Acinibacter 44
 Achromobacter 7

C.M.I. 1489 RB (µg/ml)

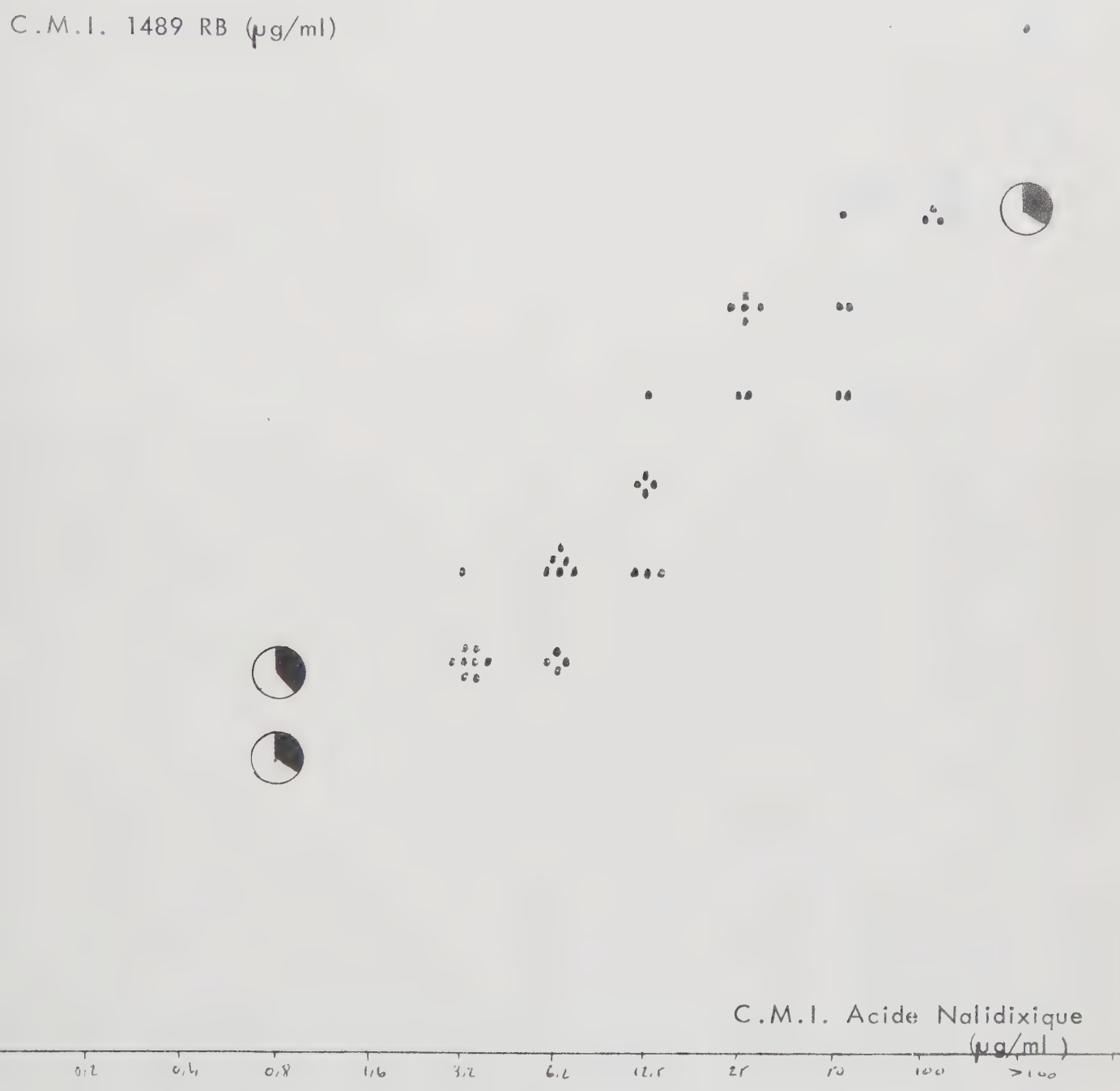


Fig. 4 : Corrélation entre les C.M.I. de l'Acide Pipémidique et Acide

Nalidixique.

219 souches de Cocci Gram positif
Staph. aureus 190
Strept. fecalis 29

C.M.I 1489 RB ($\mu\text{g/ml}$)

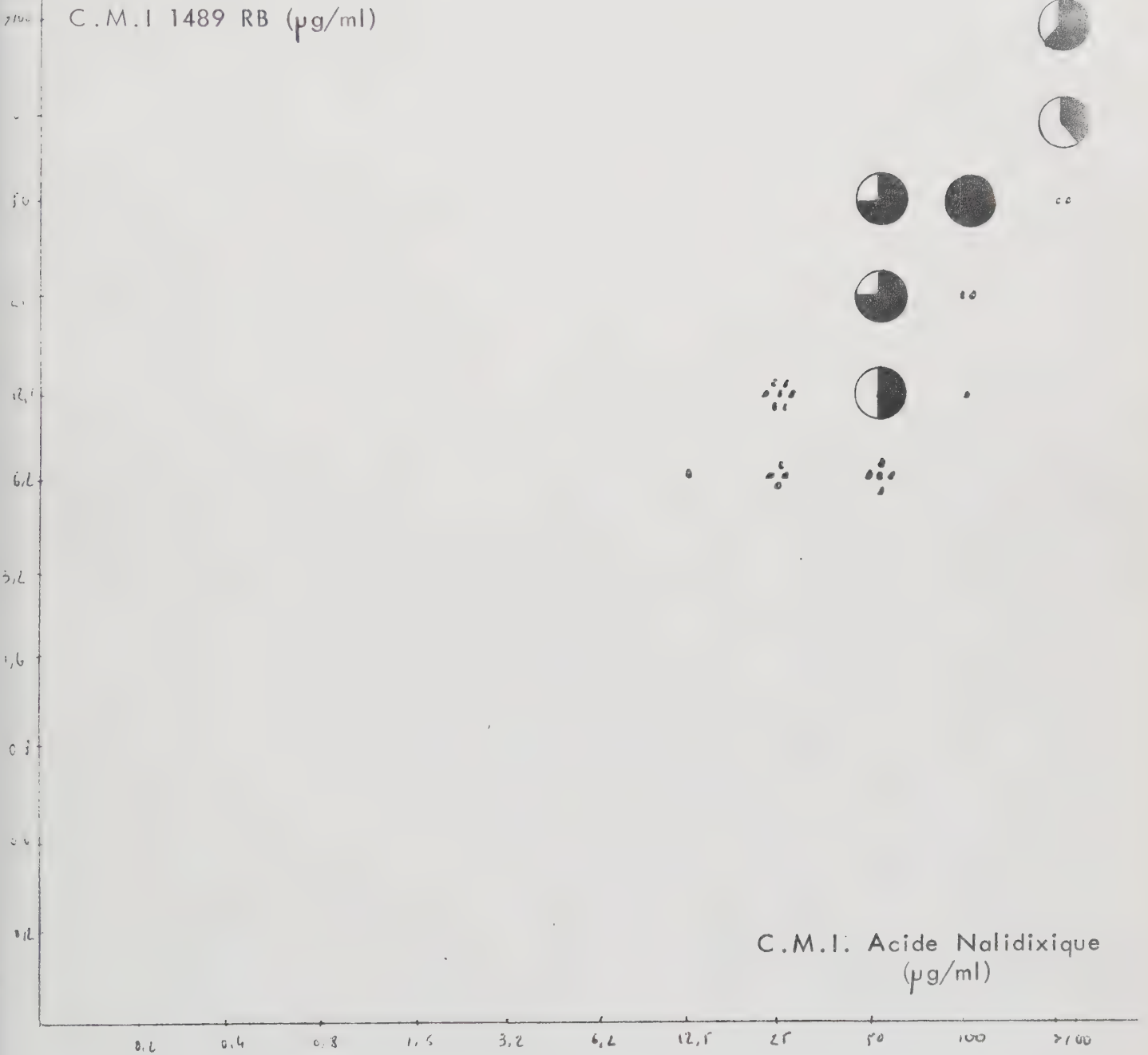


Fig.5 : Corrélation entre C.M.I. 1489 RB et Acide Nalidixique.

91 souches de *Proteus - Mirabilis* 59
Indole + 32

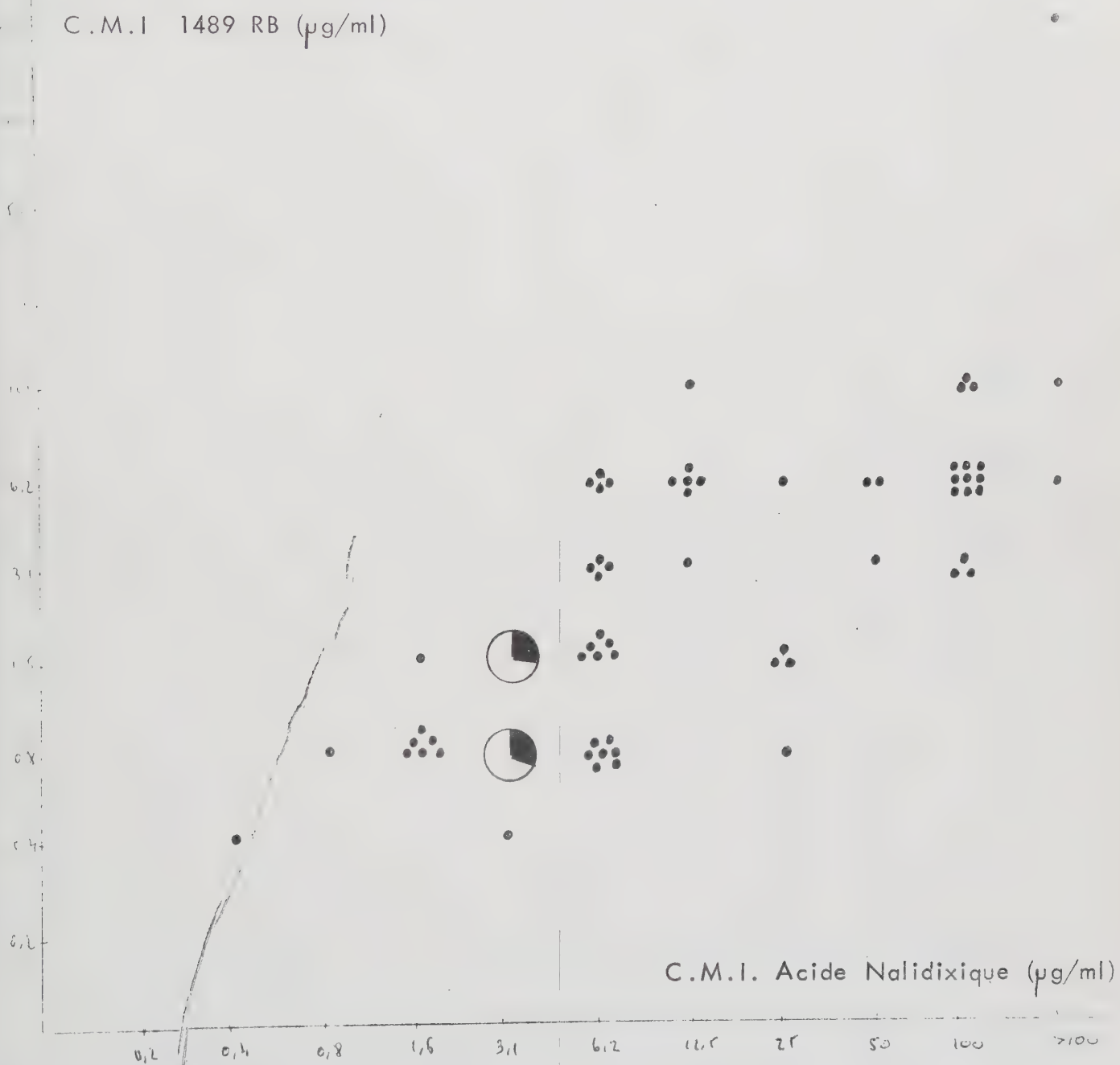
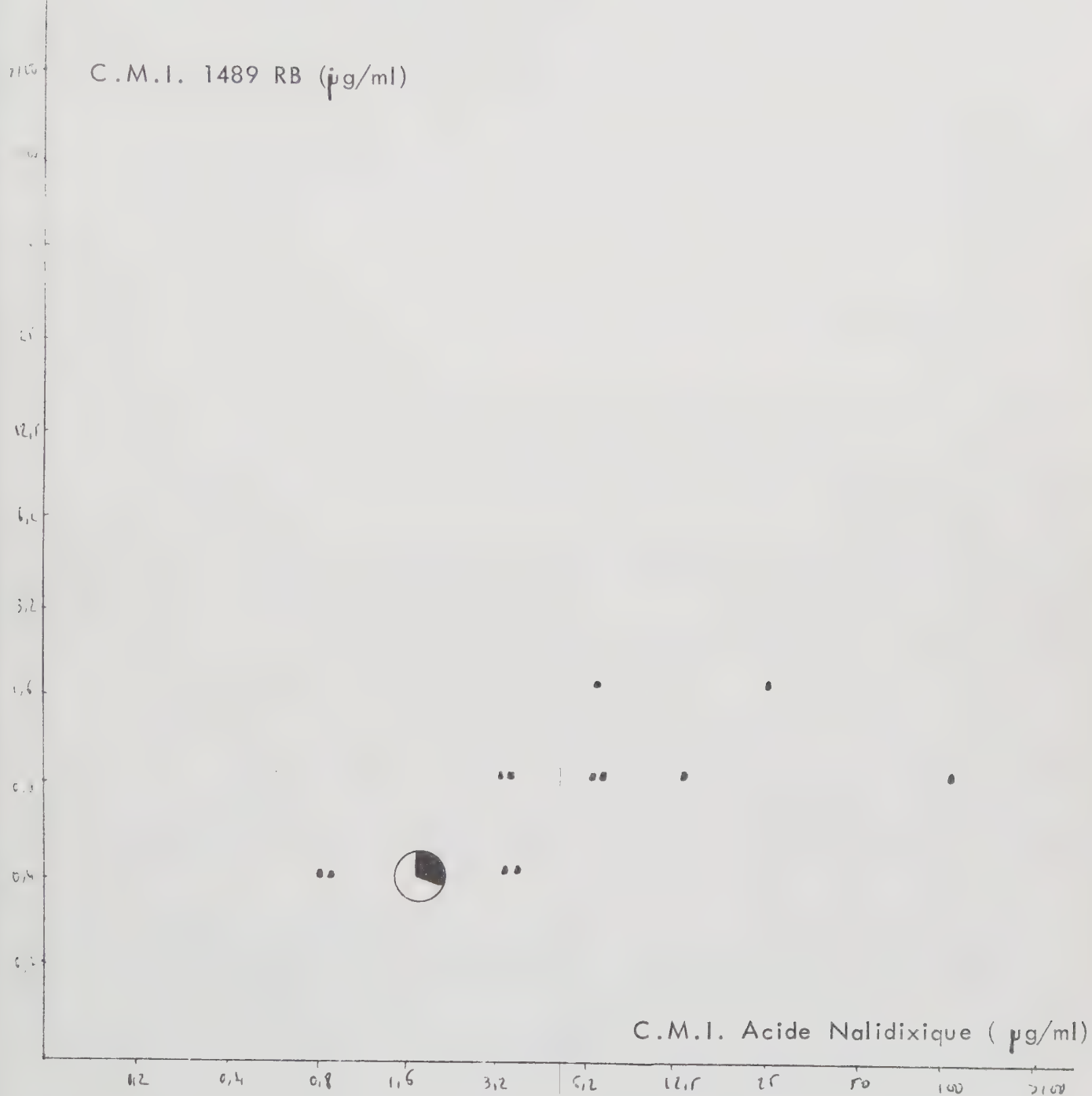


Fig.7 : Corrélation entre les C.M.I. 1489 RB et l'Acide Nalidixique

23 souches de Providencia



insensibles à 25 µg/ml d'acide Nalidixique sont sensibles à 6,2 µg/ml ou moins d'acide Pipémidique. De même toutes les souches de *Providencia* étudiées sont sensibles à 1,6 µg/ml ou moins d'acide Pipémidique quelle que soit leur sensibilité à l'acide Nalidixique (figure 7).

C'est donc dans ce dernier cas, que l'acide Pipémidique paraît avoir la supériorité d'action "in vitro" la plus nette.

On peut donc dire que, sur la majorité des souches étudiées, l'acide Pipémidique présente une activité bactériostatique supérieure, sur la base des concentrations minimales inhibitrices, à celle de son homologue structural.

3) Activité comparée de l'acide Pipémidique selon l'origine des souches.

Les résultats que nous venons de rapporter ne concernaient que les souches isolées au C.H.R. de Toulouse à partir d'hémocultures.

Sur les souches isolées d'urocultures, les résultats sont dans l'ensemble comparables aux résultats précédents sauf en ce qui concerne l'espèce *Escherichia Coli* :

- Le spectre d'activité anti-bactérienne des souches d'urocultures est superposable à celui déterminé à partir des souches d'hémocultures (tableau n°IV).

- Le spectre d'activité anti-bactérienne d'*Escherichia coli* fait exception :

Les souches d'origine hospitalière sont en conformité avec les souches d'hémocultures.

Les souches d'origine urbaine montrent que près de 50 % d'entre elles sont sensibles à des concentrations inférieures ou égales à 0,4 µg/ml ; ce qui laisse supposer qu'il existe un nombre de souches sauvages très sensibles à l'acide Pipémidique, ne se rencontrant qu'en milieu extra hospitalier (figure 8).

Ici encore, dans un but comparatif, l'activité antibactérienne de l'acide Nalidixique a été étudiée.

L'acide Nalidixique possède vis à vis des souches d'urocultures, une activité comparable à celle des souches d'hémocultures.

En ce qui concerne les souches de ville, la corrélation est très forte, en particulier pour les souches d'*Escherichia coli* (figure 9), la corrélation est aussi bonne pour les souches hospitalières (figure 10).

Encore une fois l'activité de l'acide Pipémidique est supérieure à celle de l'acide Nalidixique.

DISTRIBUTION DE 187 SOUCHES BACTERIENNES ISOLEES D'UROCULTURES

AU COURS D'INFECTION URINAIRE SELON LEUR SENSIBILITE

IN VITRO AU 1489 RB

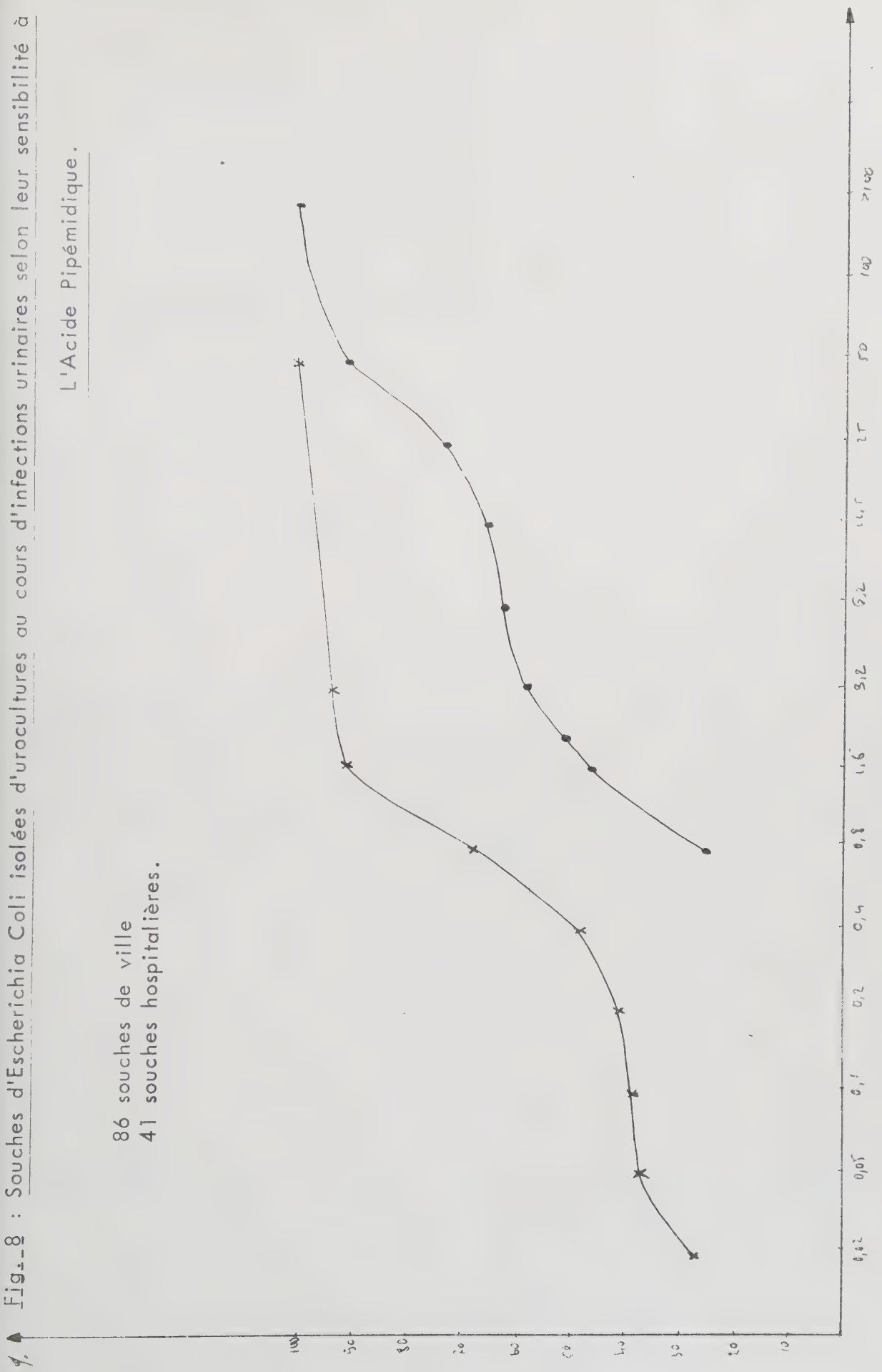
ESPECES	NOMBRE DE SOUCHES	C.M.I. mg/ml														
		0,02	0,05	0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,1	6,3	12,5	25	50	100	>100	
Staph.aureus	15 x									1	2	4	6		2	
Strept.fecalis	6 x										1		1		4	
Esch.Coli	41 x						10	9	5	2	1	5	6		3	
Esch.Coli	86 xx	24	7	1	4	6	17	20	2					3		
Entérobacter	5 xx						5									
Klebsiella	7 xx						2	3		1		1				
Proteus Mirab.	22 xx							1	16	1	2		2			
Proteus Indole +	2 xx						1			1						
Pseudomonas	3 xx									2	1					

x souches d'origine hospitalière,
xx souches de ville

Fig. 8 : Souches d'Escherichia Coli isolées d'urocultures au cours d'infections urinaires selon leur sensibilité à

L'Acide Pipémidique.

86 souches de ville
41 souches hospitalières.



C.M.I. (µg/ml)

Fig. 9 : Corrélation entre les C.M.I. 1489 RB et l'Acide Nalidixique.

126 souches de villes isolées au cours d'infections urinaires.

E.Coli	86
Klebsiella	7
Enterobacter	5
Proteus	24
Providencia	1
Pseudomonas	3

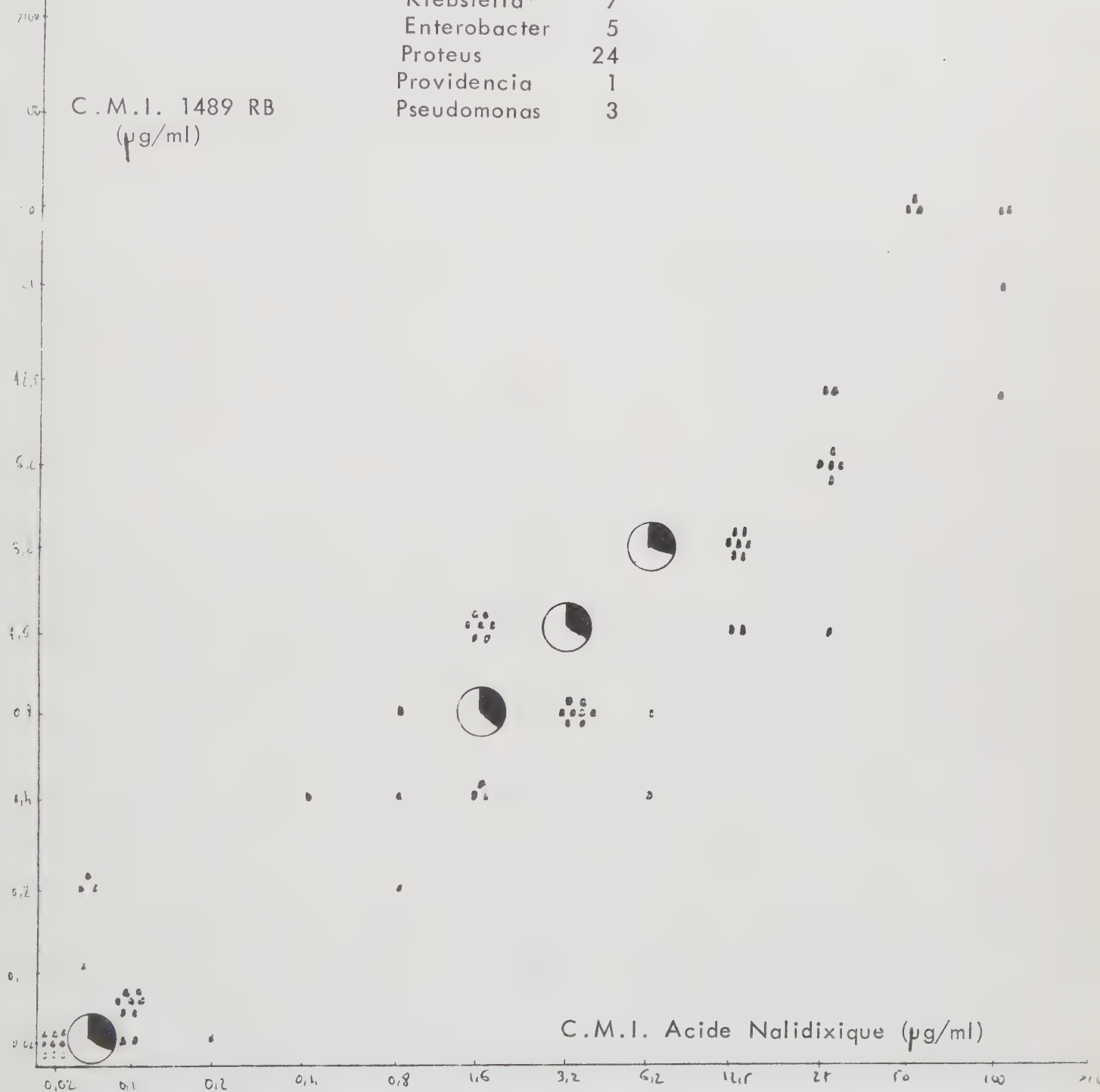


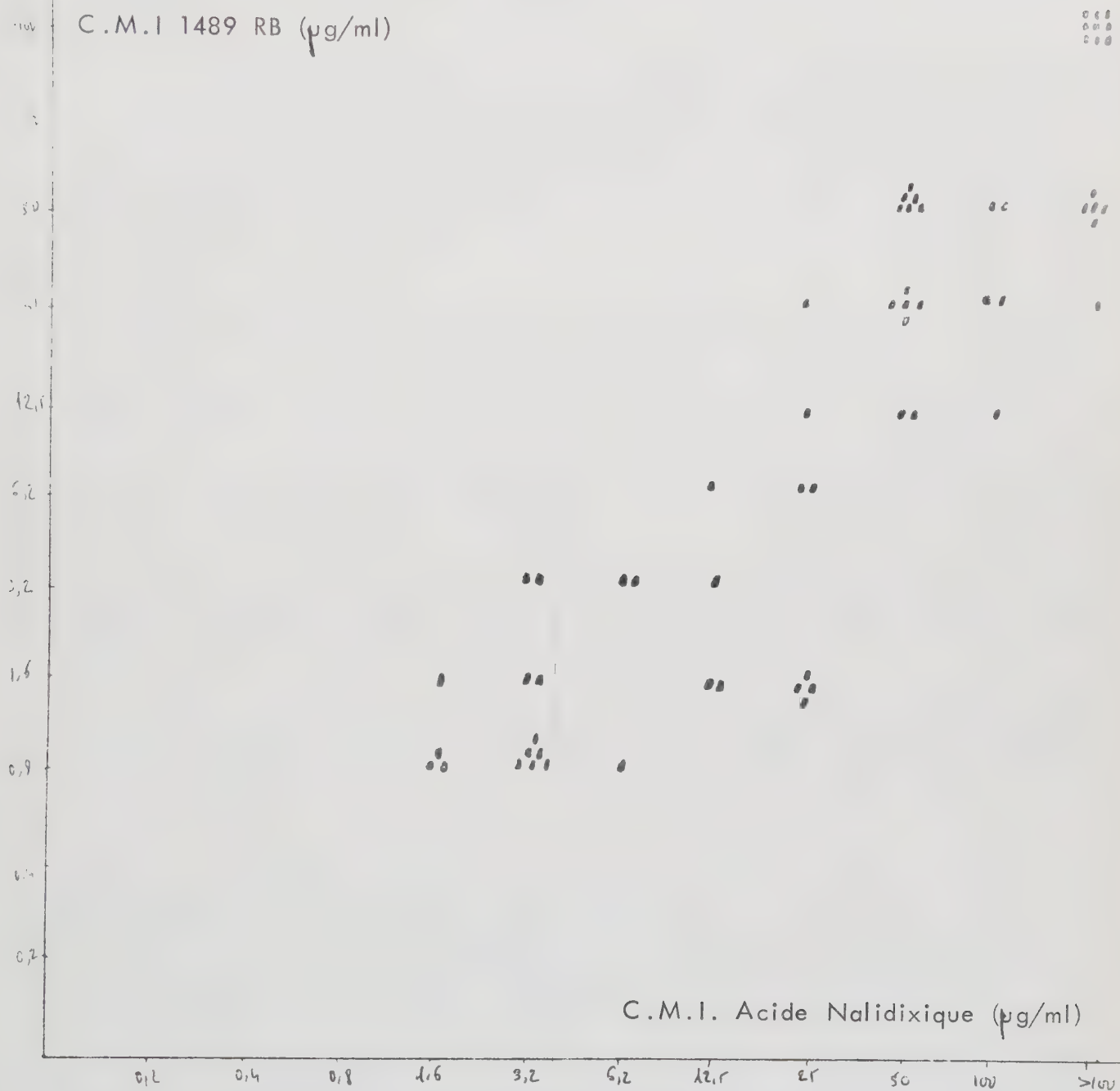
Fig. 10 : Corrélation entre les C.M.I. 1489 RB et l'Acide Nalidixique.

62 souches hospitalières isolées au cours d'infections urinaires

E. Coli 41

Staph. aureus 15

Strept. Fecalis 6



4) Résultats des antibiogrammes.

Si la détermination des C.M.I. est la méthode de référence pour juger de l'activité "in vitro" d'un agent anti-bactérien, elle demeure trop compliquée pour tester en routine la sensibilité des souches fraîchement isolées.

L'antibiogramme réalisé par la méthode des disques est de réalisation rapide et facile : aussi demeure-t-il l'examen le plus souvent pratiqué ; il permet de plus, à condition d'être standardisé au maximum et d'utiliser fréquemment des souches de référence de sensibilité connue, de donner une bonne approximation de la C.M.I. dans la mesure où l'on peut tracer une bonne courbe de concordance entre C.M.I. et diamètre d'inhibition.

Les antibiogrammes pratiqués sur les souches isolées d'infections urinaires de sujets non hospitalisés n'ont pas permis d'établir de corrélation suffisante entre diamètre d'inhibition et C.M.I. pour permettre une bonne appréciation de cette dernière. Les conditions expérimentales retenues dans cette étude ne permettent pas de dire si cette difficulté est liée à la nature et à la préparation des disques fournis par les laboratoires Roger Bellon, où ce qui est plus probable, à l'instar de ce que l'on observe avec l'acide Nalidixique, à une diffusion irrégulière du produit dans le milieu gélosé.

Cependant, il existe un certain degré de corrélation pour une même souche, entre le diamètre d'inhibition obtenu avec le disque d'acide Pipémidique et celui obtenu avec le disque d'acide Nalidixique.

En se basant sur un diamètre de 15 mm comme étant la limite inférieure de sensibilité des souches à ce dernier agent anti-bactérien, on peut tracer pour les souches sensibles, un nuage de points dont la droite de régression a pour formule :

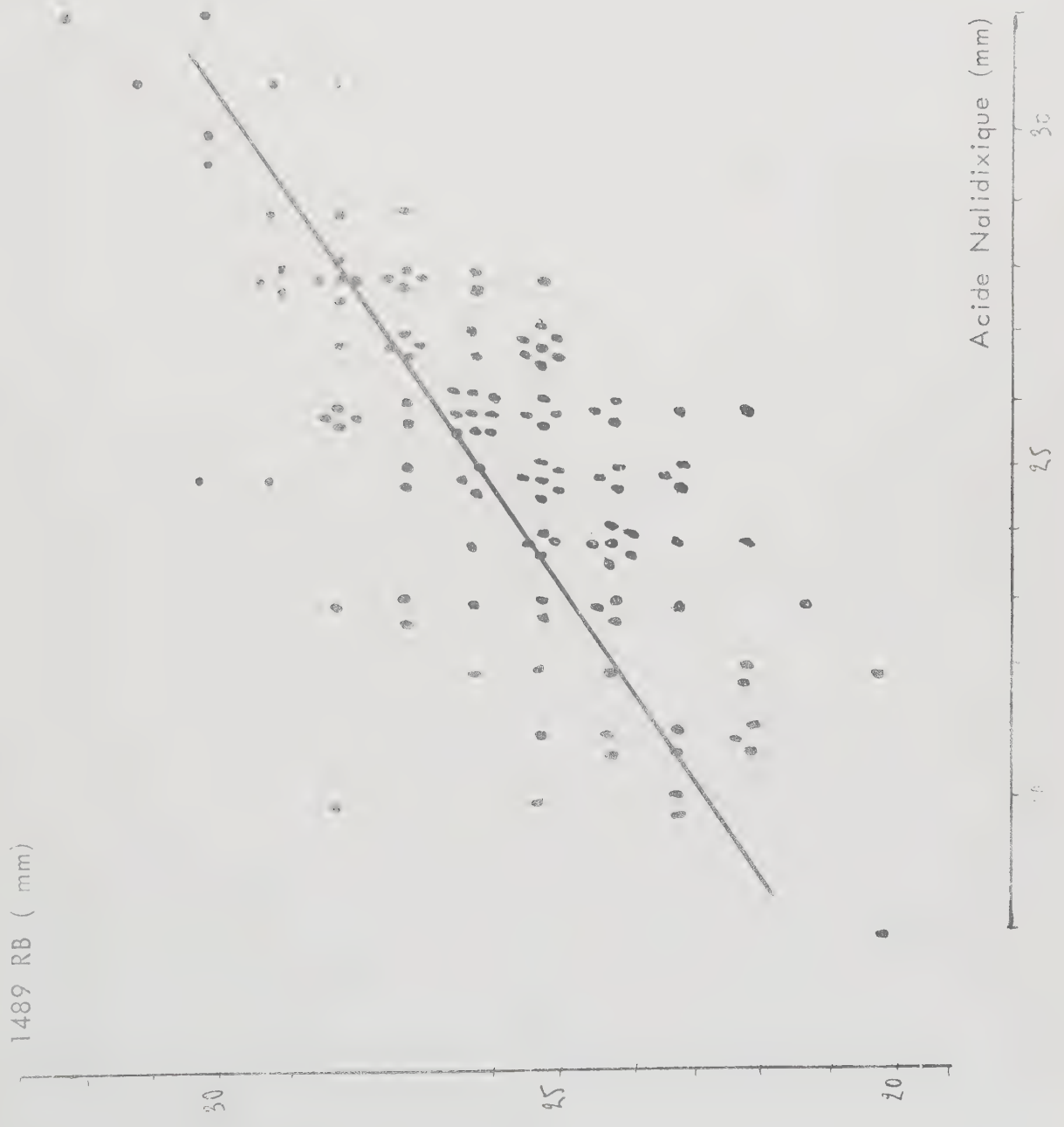
$$y = 0,59 x + 10,7$$

où y est le diamètre d'inhibition pour l'acide Pipémidique et x le diamètre correspondant pour l'acide Nalidixique (figure 11).

Le coefficient de corrélation a pour valeur : $r = 0,70$. Mais la formule n'est applicable, rappelons le, que pour des souches présentant un diamètre d'inhibition supérieur à 15 mm.

Par ailleurs, lorsqu'on étudie, pour chaque souche sensible (diamètre d'inhibition inférieur à 15 mm), la différence entre le diamètre obtenu avec l'acide Pipémidique et celui déterminé avec l'acide Nalidixique, on constate que cette différence, d'ailleurs en moyenne très faible (0,3 mm) n'est pas significative ($t = 1,65$ pour $u = 124$).

4. Diamètres d'implantation comparés pour le 1489 RB
d'urocultures (disque à 100 pg)



En ce qui concerne les souches apparaissant à l'antibiogramme comme résistant à l'acide nalidixique, on constate une absence totale de corrélation, indiquant ; conformément aux résultats précédents, qu'il ex-
iste des souches in vitro peu sensibles à l'acide nalidixique mais sensibles à l'acide pipémidique (tableau V).

ASPIRILITE "IN VITRO" AU COMPOSE 1489 RB DE SOUCHES APPARAISSANT

D'APRES L'ANTIBIOGRAMME, COMME PEU OU PAS SENSIBLES

A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

SOUCHES	DIAMETRE D'INHIBITION (mm)	
	1489 RB	Acide Nalidixique
Klebsiella	14	11
Klebsiella	15 x	6
Pseudomonas	6	6
Pseudomonas	16	9
Pseudomonas	17	11
Providencia	20	6
Proteus rettgeri	17	6
Staph. aureus	6	6

Les résultats indiqués ci-dessus indiquent que la souche peut être considérée comme sensible à l'acide nalidixique.

DISCUSSION

Au terme de cette première partie consacrée à l'activité antibactérienne *in vitro* de l'acide pipémidique, deux questions peuvent se poser.

La première a trait à la concordance entre les résultats de nos travaux et ceux qui ont déjà été consacrés à ce nouvel agent anti-bacté-

En règle générale, cette concordance est très nette en ce qui concerne le domaine d'activité de l'acide pipémidique, c'est à dire son spectre, qui couvre essentiellement la plupart des entérobactéries et de manière moins nette les souches de bacilles à Gram négatif appartenant aux genres *Providencia*, *Serratia* et *Pseudomonas*. Par contre, les Cocci à Gram positif semblent moins vulnérables à son action.

D'autre part, les C.M.I. que nous avons déterminées avec nos souches d'isolement récent, sont pour une espèce donnée, légèrement supérieures à celles qui avaient auparavant été établies à partir de souches de collection.

Enfin, il faut signaler le fait que nous n'avons pas retrouvé sur ces souches la bonne concordance déjà observée entre C.M.I. et diamètres d'inhibition obtenus sur milieu solide avec des disques imprégnés d'acide pipémidique. Cependant, il existe un certain degré de corrélation entre ces deux paramètres pour les souches dont la C.M.I. d'acide pipémidique est inférieure à 25 µg/ml et qui en règle générale présentent avec les disques utilisés un diamètre d'inhibition supérieur à 15 mm. Ceci semble suffisant pour l'utilisation de ces disques dans la pratique de l'antibiogramme standard mais rend plus aléatoire la conversion de ces diamètres en C.M.I.

La deuxième question concerne la place de l'acide pipémidique parmi ses autres analogues structuraux.

Sous l'angle strict de l'activité antibactérienne *in vitro*, il semble que l'acide pipémidique possède, sur les bactéries sensibles à son action, une activité pondérale légèrement mais régulièrement supérieure à celle de l'acide nalidixique et généralement inférieure à celle de l'acide piromidique. Seul parmi ce groupe d'antibactériens, l'acide oxolinique posséderait une certaine activité contre les Cocci à Gram positif et plus particulièrement contre *Staph. aureus*.

Enfin, l'appartenance à une même famille biochimique bien individualisée au sein des antibactériens explique les phénomènes de résistance

CONCLUSION.

De cette étude de l'activité anti-bactérienne in vitro de l'acide Pipémidique, on peut proposer les conclusions suivantes, indiquant que ce produit :

- semble être particulièrement actif sur les souches d'entérobactéries et de bacilles à Gram négatif. (Les C.M.I. se situant dans la majorité des cas entre 0,4 et 50 µg/ml).
- semble être actif sur des souches réputées jusqu'alors classiquement peu sensibles aux anti-bactériens habituels ou difficiles à éliminer comme *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*.
- semble posséder une action anti-bactérienne régulièrement plus importante que celle de l'acide nalidixique.
- possède une action anti-bactérienne identique sur les souches d'urocultures et d'hémocultures, sauf en ce qui concerne les souches d'*Escherichia coli* de ville qui sont nettement plus sensibles que les souches hospitalières.

croisée déjà constatés entre quelques uns de ces agents. Cependant, nos résultats plaident en faveur d'une certaine originalité de l'acide pipémidate dans la mesure où il témoigne d'une activité anti-bactérienne notable sur des souches peu ou pas sensibles in vitro à l'acide nalidixique.

C H A P I T R E 4

ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE "IN VIVO" DE L'ACIDE PIPEMIDIQUE

OBSERVATIONS CLINIQUES

A - TRAVAUX ANTERIEURS.

Les divers pré-essais cliniques ont été effectués chez des malades atteints d'infections urinaires et hospitalisés.

Le premier pré-essai clinique, destiné à tester la tolérance clinique et biologique, l'efficacité clinique et bactériologique ainsi que l'approche posologique du composé, a porté sur 40 observations exploitables. Quelques échecs observés avec une posologie de 400 mg/jour ont amené à essayer une posologie de 800 mg/jour qui sera adoptée.

D'autres échecs ayant été constatés chez des sujets porteurs de sonde vésicale à demeure, ont porté par la suite les indications sur les infections urinaires basses sans lésions anatomiques associées, ni obstacle sur les voies excrétrices.

Il faut noter 3 succès pour des germes résistants in vitro au produit et 4 succès pour des germes résistants à l'acide nalidixique. La tolérance clinique et biologique a toujours été parfaite.

Le deuxième pré-essai clinique a eu pour but de tester le produit suivant les mêmes critères, chez des malades atteints d'infections urinaires aiguës basses ne recevant aucun autre traitement anti-infectieux ; la posologie retenue est de 800 mg/jour.

On constate 10 succès sur 14, notamment lors de 2 infections à *Serratia*. Les échecs sont imputables à un Pyocyanique survenu après une intervention chirurgicale et à 3 infections urinaires après intervention pour cancers vésicaux. Dans ces 4 cas, des gîtes microbiens profonds semblaient être présents. La tolérance clinique et biologique a été parfaite.

B - TRAVAUX PERSONNELS.

L'activité thérapeutique de l'acide Pipémidique a été étudiée chez 7 malades atteints d'infection urinaire et hospitalisés dans un service de Médecine interne au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

D'après les résultats cliniques antérieurs, un protocole d'utilisation de l'acide Pipémidique a été établi :

1°) Sont exclus pour cet essai :

- les infections urinaires à germes non identifiés.
- les infections urinaires hautes,
- les infections urinaires basses à cause locale par obstacle ou malformation,
- les enfants ou les femmes enceintes,

- les insuffisants rénaux dont le taux de créatininémie serait supérieur à 20 mg.

2°) Sont retenus pour cet essai :

- des sujets adultes des sexes, atteints à reins sains, d'infection urinaire basse sans lésion anatomique associée, ni obstacle sur les voies excrétrices et ne recevant aucun autre traitement anti-infectieux pendant la durée de l'essai.

Dans tous les cas, le composé a été administré à la dose de 4 gélules de 200 mg par jour, réparties en deux prises pendant 7 jours consécutifs.

Cette expérimentation clinique a eu pour but de tester l'efficacité clinique et bactériologique, ainsi que la tolérance clinique et biologique de l'acide pipémidique chez 7 sujets porteurs d'infection urinaire.

L'efficacité clinique a été étudiée suivant la disparition ou non des signes cliniques rencontrés dans ces infections : dysurie, pollakiurie, fièvre, frissons....

L'efficacité bactériologique a été contrôlée régulièrement par

- des examens microscopiques du culot de centrifugation,
- le compte d'Addis,
- urocultures et numération des colonies.

La tolérance clinique a été suivie en recherchant :

- des modifications de la tension artérielle,
- des nausées, vomissements, douleurs gastriques,
- des troubles intestinaux,
- des arthralgies,
- des troubles psychiques,
- une photosensibilisation.

Enfin du point de vue biologique, ont été pratiqués avant et après traitement les examens suivants :

- hémogramme complet,
- créatininémie,
- transaminases,
- glycémie,
- étude de l'hémostase : temps de Howell
temps de céphaline kaolin.

OBSERVATION N°1 (H-74-154)

THI... Henriette, âgée de 67 ans, a été hospitalisée au mois de Février 1974 pour une altération de l'état général.

ANTECEDENTS

- Syphilis ancienne, traitée par du Bismuth, ayant laissé des séquelles oculaires,
- Cirrhose éthylique découverte en 1969, accompagnée de polynévrite.

MALADIE ACTUELLE

En Janvier 1974, elle présente un épisode grippal avec fièvre pendant 8 jours et toux.

Devant l'altération progressive de l'état général : asthénie, anorexie amaigrissement, cette malade est hospitalisée.

L'examen clinique montre un souffle systolique en écharpe, une hépatomégalie dépassant le rebord costal de 3 cm et des troubles de la sensibilité profonde. L'examen uro-génital est normal.

L'altération de l'état général est attribuée, après de nombreuses investigations, à une tuberculose pulmonaire. En effet, la radiographie pulmonaire et les tomographies montrent une opacité dense se projetant au niveau du segment ventral et du segment axillaire du lobe supérieur droit. La bronchoscopie est normale. La recherche systématique du bacille de KOCH par culture est positive. Deux mois après sa première hospitalisation, un traitement anti-bacillaire est entrepris. La recherche de B.K. dans les urines est négative.

L'examen systématique du culot urinaire a retrouvé une leucocyturie importante (60 à 80 globules blancs par champ).

Le compte d'Addis montre une leucocyturie à 16.000,

L'uroculture révèle 1.000.000 colonies d'ENTEROBACTER aérogènes et de KLEBSIELLA, sensibles exclusivement à la Gentamycine et insensibles aux Ampicillines, Cyclines, Céphalosporines, Furadoïne, Acide Nalidixique et Sulfaméthoxazole triméthoprine.

Le traitement par le 1489 RB a été entrepris suivant le protocole défini.

Du point de vue clinique, les résultats sont difficilement interprétables car il n'existait pas au départ de dysurie.

Du point de vue biologique, le culot urinaire et le compte d'Addis se sont normalisés.

Les urocultures ont montré une disparition pratiquement complète de l'Entérobacter Aéroène (100 colonies par ml).

La tolérance clinique et biologique fut excellente.

	Avant traitement		Après traitement	
GR _M	3,79		3,62	
Bg	11,6		11,3	
VMC	88		87	
H _{Te}	33,8		33	
GBm	4,3		5,2	
P ^N	66		66	
E/B	2/1		1/0	
Glycémie g	0,92		1,11	
Créatininémie ‰	9,8		10,6	
Protéinurie	/		/	
Culot urinaire gb	60-80		/	
Compte d'Addis	16000		400	
T.G.O.	11		12	
T.G.P.	9		8	
	T	M	T	M
Temps de Howell	1'30	2'	1'30	2'
Temps de Céphaline-Kaolin	37"	41"	37"	42"

OBSERVATION N°II (H-74-160)

TEU...Charles, âgé de 65 ans, a été hospitalisé au mois d'Avril 1974, pour une altération de l'état général.

ANTECEDENTS

En 1969, apparition d'ulcères variqueux au niveau des deux jambes accompagnés de séquelles trophiques. Progressivement une dégradation psychique s'installe.

MALADIE ACTUELLE

Depuis un an, il présente une altération de l'état général, avec apparition de signes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, oedèmes des membres inférieurs, tachycardie et épanchements pleuraux bilatéraux).

L'examen clinique retrouve ces signes d'insuffisance cardiaque. existe des escharres importantes. La mise en place d'une sonde urinaire est nécessaire en raison de l'alitement, des escharres et de son état psychique. L'examen uro-génital est normal.

Le culot urinaire montre une leucocyturie à 12 & 15 globules blancs par champ et un compte d'Addis à 20.000.

L'uroculture trouve 10.000.000 de Klebsiella Friedlander et de Proteus Mirabilis qui sont sensibles à la Gentamycine, Acide Nalidixique, Furadoline et Sulfaméthoxazole triméthoprim et insensibles aux Ampicillines, Céphalosporines, Cyclines et Colistine.

Le traitement par le 1489 RB a été entrepris suivant le protocole défini.

RESULTATS

Du point de vue clinique, les résultats sont mal interprétables, car ce sujet était porteur d'une sonde urinaire et présentait une altération psychique importante.

Du point de vue biologique, on observe une stérilisation rapide des urines, les urocultures se négativent en 24 heures, le culot urinaire et le compte d'Addis sont normaux à la fin du traitement.

La tolérance clinique et biologique est excellente.

	Avant traitement		Après traitement	
GR _M	5,4		5,57	
HB _g	17		18	
VMC	97		95	
H _{Te}	52		52	
GB _m	11,7		9	
N	85		80	
E/B	0/1		2/0	
Glycémie	0,50		0,56	
Créatininémie ‰	15		12	
Protéinurie _g	1		0,50	
Culot urinaire _{gb}	12-15		3-4	
Compte d'Addis	20.000		1.800	
T.G.O.	16		22	
T.G.P.	14		11	
	T	M	T	M
Temps de Howell	1'30	1'30		
Temps de Céphaline Kaolin	36"	38"	37"	40"

OBSERVATION N° III (H-74-280)

GAL... Rolland, âgé de 45 ans, a été hospitalisé au mois d'Avril 1974, pour une altération de son état général.

ANTECEDENTS

- Schizophrénie importante et ancienne.
- Hospitalisé en Hôpital psychiatrique depuis 30 ans.

MALADIE ACTUELLE

Depuis le mois de Février 1974, il présente une dégradation de son état général.

L'examen découvrait une volumineuse masse dans la fosse iliaque gauche très dure et non douloureuse.

La laparotomie exploratrice a montré une volumineuse tumeur du sigmoïde, néoplasique et envahissant deux anses grêles et le dôme vésical.

Une colectomie segmentaire, élargie avec résection de 2 anses grêles et du dôme vésical a été effectuée.

Il existait des signes importants de dysurie avec pollakiurie.

L'examen uro-génital était normal, de même que l'urotomographie.

Le culot urinaire montre une leucocyturie supérieure à 1.000 globules blancs par champ, confirmée par le compte d'Addis à 320.000, associée à une hématurie à 260.000.

L'uroculture montre 10^7 colonies d'Eschérichia Coli, sensibles à la Gentamycine, l'Ampicilline, Colistine, Sulfaméthoxazole thriméthoprime et à l'Acide Nalidixique. Et insensibles aux Céphalosporines et aux Cyclines. Par suite du psychisme du sujet, le traitement n'a duré que 72 heures.

RESULTATS

Les signes cliniques de dysurie ont été très atténués au bout de 36 h. 10 jours après la fin du traitement on observe une reprise de la leucocyturie avec apparition d'un E.Coli résistant et d'un Entérocoque.

La tolérance clinique et biologique a été bonne.

	Avant traitement		Après traitement	
GR _M	3,6		2,6	
HB _g	10		7	
VMC	84		85	
H _{Te}	30		22	
GB	9,8		6	
N ⁱⁿ	73		74	
E/B	2/0		2/0	
Glycémie _g	0,98		0,95	
Créatininémie ‰	12,3		12,5	
Protéinurie _g	/		/	
Culot urinaire _{gb}	1.000		400 - 500	
Compte d'Addis	320;000		2.800.000	
			GR : 450	
T.G.O.	27		5	
T.G.P.	30		2	
	T	M	T	M
Temps de Howell	1'30	1'30	1'30	1'35
Temps de cépha line Kaolin	38"	40"	37"	38"

OBSERVATION N° 4 (H-74-206)

MOR... Maria, âgée de 68 ans, a été hospitalisée au mois de Mars 1974 pour une vitesse de sédimentation accélérée (100 mm à la première heure).

ANTECEDENTS

- HTA ancienne,
- Diabète,
- Un accident vasculaire cérébral avec hémiplegie droite.

MALADIE ACTUELLE

Bon état général à l'entrée dans le service. L'examen clinique ne révèle que des séquelles de son hémiplegie et une T.A. à 20/11.

Il existe une dysurie avec pollakiurie (10 mictions par jour). L'accélération de la VS a été rapportée à une affection virale probable, puisque celle-ci à l'entrée n'était que de 45.

Le culot urinaire montre une leucocyturie à 20-30 GB/champ et un compte d'Addis à 13.800.

Les urocultures montrent 10^4 colonies d'Entérobacter/ml, sensibles à la plupart des antibiotiques.

Le traitement a été entrepris suivant le protocole défini.

RESULTATS

Les signes cliniques ont rapidement disparu, en moins de 24 heures. Le culot urinaire et le compte d'Addis se sont normalisés en 48 heures. Les urocultures sont stériles.

La tolérance clinique et biologique est excellente.

	Avant traitement		Après traitement	
GR _M	4,75		5,11	
HB _g	13,6		14,7	
VMC	86		84	
HTe	41		43	
SB _m	6,6		6,4	
,N	60		75	
E/B	2/0		0/0	
Glycémie _g	1,20		1,10	
Créatininémie ‰	10		8	
Protéinurie _g	/		/	
Culot urinaire _{gb}	20-30		2-3	
Compte d'Addis	13.800		450	
T.G.O.	9		22	
T.G.P.	17		30	
	T	M	T	M
Temps de Howell	1'30	1'45	1'30	1'30
Temps de Céphaline Kaolin	38"	40"		

OBSERVATION N° 5 (H-74-214)

CIR... Amélie, âgée de 89 ans, a été hospitalisée au mois d'Avril 1974 pour troubles du rythme et décompensation cardiaque.

ANTECEDENTS

Aucun antécédent particulier n'est à signaler.

MALADIE ACTUELLE

Depuis 15 jours, elle présente une dyspnée s'accompagnant d'oedèmes des membres inférieurs et de tachy-arythmie.

L'examen clinique montre un souffle systolique en écharpe, des râles crépitants des deux bases et des oedèmes des membres inférieurs.

L'examen uro-génital est normal.

A l'E.C.G. il existe une arythmie par fibrillation auriculaire et un bloc de branche droit.

Les examens paracliniques montrent un syndrome inflammatoire majeur :
Vitesse de sédimentation : 107 à la première heure. Fibrinémie à 6,70 g
Hyper alpha 2 à 16 %

Le culot urinaire systématique a montré une leucocyturie à 30-40 GB par champ et un compte d'Addis à 15.000.

L'uroculture montre 10⁷ colonies d'E.Coli sensibles à la plupart des antibiotiques et des sulfamides.

Le traitement a été entrepris suivant le protocole défini.

RESULTATS

Du point de vue clinique, les résultats sont mal interprétables, car il n'existait pas au départ de dysurie.

Le culot urinaire et le compte d'Addis sont normaux en fin de traitement.

Les urocultures sont stériles au bout de 36 heures.

La tolérance clinique et biologique est parfaite.

	Avant traitement	Après traitement		
GR _M	4,09	4,04		
HB _g	11,9	12,1		
VMC	87	84		
HTe	36	35		
GB _m	11,7	9		
P _{E/B} ^N	70 2/1	72 2/1		
Glycémie _g	1,04	0,92		
Créatininémie ‰	11	15		
Protéinurie	/	/		
Culot urinaire _{gb}	30 - 40	1 à 2		
Compte d'Addis	15.000			
T.G.O.	8	14		
T.G.P.	6	38		
	T	M	T	M
Temps de Howell	1'30	1'30	1'30	1'30
Temps de Céphaline Kaol in	39"	37"	37"	38"

OBSERVATION N° 6 (H-74-222)

HAR...Théophile, âgé de 62 ans, a été hospitalisé au mois d'Avril 1974 pour une infection urinaire.

ANTECEDENTS

- bacillose ancienne avec pleurésie en 1946,
- arthrite tuberculeuse de la cheville droite en 1959
- miliaire tuberculeuse,
- depuis 1971 : infections urinaires à répétition, pour lesquelles la nature tuberculeuse n'a jamais été mise en évidence.

MALADIE ACTUELLE

Depuis 15 jours, nouvelle apparition d'une dysurie très importante, avec pollakiurie (environ 10 mictions par jour).

L'examen clinique est normal.

L'examen uro-génital est lui aussi normal.

L'urotomographie montre des calcifications surrénaliennes ; une morphologie rénale et pyélocalicielle normales.

Le culot urinaire montre une leucocyturie à 30-40 GB/champ, un compte d'Addis à 35.000.

Les urocultures montrent la présence d'E.Coli plus Enterocoque sensibles à la plupart des antibiotiques.

RESULTATS

Les signes cliniques de dysurie ont été largement atténués en 36 heures. Il faut noter pendant la durée du traitement une augmentation de la diurèse. Après le traitement on retrouve un E.Coli résistant avec un culot urinaire et un compte d'Addis perturbés.

La tolérance clinique et biologique est bonne.

	<u>Avant Traitement</u>	<u>Après Traitement</u>
GR _M	4,2	4,3
HB _g	13,8	13,7
VMC	88	90
HTe	38	37
GB _m	4,8	5,4
^P N	70	73
^P E/B	2/1	1/0

Glycémie _g	0,92	1,02
Créatininémie ‰	10,2	9,8

Protéinurie	/	/
-------------	---	---

Culot urinaire _{gb}	30-40	25-30
Compte d'Addis	35.000	25.000

T.G.O.	8	10
T.G.P.	7	6

	T	M	T	M
Temps de Howell	1'30	1'45	1'30	1'30
Temps de Céphaline kaolin	38"	40"	37"	38"

OBSERVATION N° 7 (H-74-238)

DRE...Emma, âgée de 62 ans, a été hospitalisée en Avril 1974 pour des douleurs osseuses et anémie.

ANTECEDENTS

Aucun antécédent particulier n'est à signaler.

MALADIE ACTUELLE

Au mois de Septembre 1973, elle présente brusquement une hémiplégie gauche flasque, secondaire à un hématome intra-cérébral spontané qui nécessite une intervention chirurgicale.

Il existe des séquelles neurotrophiques importantes, ainsi qu'une para-arthropathie importante, en particulier au niveau des hanches (entraînant des douleurs osseuses et nécessitant la prise d'anti-inflammatoires).

L'examen clinique retrouve les séquelles de son hémiplégie.

L'anémie est vraisemblablement liée à des saignements digestifs microscopiques, secondaires à la prise d'anti-inflammatoires. Cette malade se plaint de brûlures à la miction.

L'examen physique uro-génital est normal.

Le culot urinaire montre une leucocyturie à 600-800 GB/champ, avec un compte d'Addis à 25.000.

Les urocultures ont montré la présence de 10^7 colonies d'E.Aérogènes par ml, sensibles à la gentamycine, la colistine et l'acide nalidixique et insensibles à l'ampicilline, aux céphalosporines, aux cyclines et au sulfaméthoxazole triméthoprim.

Après traitement, on retrouve des Klebsiella sensibles à la gentamycine, la colistine et la Furadoïne et insensibles aux antibiotiques déjà cités avec en plus l'acide nalidixique.

RESULTATS

Les signes de dysurie disparaissent très rapidement en fin de traitement. On note la présence d'un Klebsiella résistant.

La tolérance clinique et biologique est excellente.

avant traitement			après traitement	
GR _M	2,4		4,3 (après transfusions)	
Hb _G	10,4		14	
VMC	98		94	
HTe	22		40	
GB _m	4,6		5,6	
N	65		60	
P				
E/B	3/1		3/0	
glycémie _g	0,79		0,90	
Créatininémie ‰	9		10	
Protéinurie	/		/	
Culot urinaire _{gb}	600-800		50	
Compte d'Addis	25000		15000	
T.G.O.	7		10	
T.G.P.	2		20	
Temps de HOWELL	T	M	T	M
	1'30	1'30	1'45	1'45
Temps de céphaline- kaolin	37"	36"		

Nous avons rappelé sur les tableaux 6 et 7, les principaux résultats concernant ces 7 malades.

De cette étude clinique de l'acide pipémidique il ressort que :
Les germes en cause, souvent associés, parfois se succédant chez un même malade, ont été très variés :: E.Coli (3), Klebsiella(2) Enterocoque, Proteus mirabilise, providencia.

La tolérance clinique a toujours été excellente : on n'a observé ni modification significative de la tension artérielle, ni aucun signe fonctionnel inconfortable, tels que nausées, vomissements, douleurs gastriques, troubles intestinaux, arthralgies, troubles psychiques : photo sensibilisation.

La surveillance biologique n'a fait apparaître aucune altération pouvant être liée au traitement, en ce qui concerne les paramètres suivants hémogramme, créatininémie, transaminases, glycémie, hémostase, protéinurie ou glycosurie.

Au contraire, le culot urinaire s'est normalisé mais dans 4 cas il s'est à nouveau perturbé et la leucocyturie a réapparu 4 ou 10 jours après la fin du traitement.

Les signes fonctionnels quand ils existaient, ont disparu rapidement. L'efficacité clinique a donc paru bonne.

Mais sur le plan bactériologique, si au bout de 48 heures toutes les urocultures sont stériles, il n'en est pas toujours ainsi, après l'arrêt du traitement : dans 4 cas, les cultures restent stériles et le culot est normal, mais dans 3 cas, il y a reprise 2 ou 10 jours après l'arrêt du traitement d'une leucocyturie avec présence d'une souche bactérienne résistant au composé.

Dans tous les cas, la tolérance clinique et biologique a été excellente.

NOM	SEXE	AGE	POIDS	GERME EN CAUSE	COL/ML	R E S U L T A T BACTERIOLOGIQUE	
						CLINIQUE	
1- THI...	F	67	65	E. aéroènes (+ klebsiella)	10^6	bon	persistance d'une bactérie légère (10^2)
2- TEU...	M	65	70	K. friedlander (+ P. mirabilis) (+ providencia)	10^7	excellent	excellent stérilisation en 24 h.
3- GAL...	M	45	60	E. coli	10^7	bon	10 jours après, reprise leucocyturie. E. coli résistant et Entérocoque.
4- MOR...	F	68	64	Entérobacter	10^4	excellent	excellent
5- CIRA...	F	89	39	E. coli	10^7	excellent	excellent
6- HAR...	M	62	58	E. coli (+ entérocoque)	10^3	bon	48 h. après l'arrêt leucocyturie. E. coli résistant 10^4 + Entérocoque
7 - DRE...	F	62	45	E. aéroènes	10^7	excellent	Klebsiella résistant 10^7

NOM	ESPECE	DIAMETRE D'INHIBITION (mm)		CMI (ug/ml)	
		1489 RB	Ac.nalidixique	1489 RB	Ac.nalidixique
1. THI...	Entérobacter aérogènes	12	6	50	>100
2. TEU...	Klebsiella friedlander	28	27	3,1	3,1
3. GAL...	Escherichia Coli	25	26	1,6	3,1
4. MOR...	Entérobacter aérogènes	17	16	250	>100
5. CIR...	Escherichia coli	27	26	1,6	1,6
6. HAR...	Escherichia coli	28	25	1,6	12,5
7. DRE...	Entérobacter aérogènes	17	10	25	>100

CONCLUSION

L'acide pipémidique présente dans tous les cas une excellente tolérance clinique et biologique.

La posologie de 800 mg par jour, en deux prises pendant une semaine, semble être celle qui permet d'obtenir les meilleurs résultats cliniques et bactériologiques.

Les échecs enregistrés semblent dûs essentiellement à des germes habituellement résistants ou à des malades porteurs de gîtes microbiens profonds.

L'indication majeure de l'acide pipémidique semble donc être l'infection urinaire basse sans cause locale par obstacle ou malformation.

E L I M I N A T I O N U R I N A I R E

A - T R A V A U X A N T E R I E U R S .

Comme nous avons rappelé l'action des divers analogues structuraux de l'acide pipémidique sur les bactéries, nous allons donner les résultats des travaux antérieurs de ces produits concernant l'élimination urinaire, le métabolisme, la tolérance ...

- En ce qui concerne l'acide nalidixique

Les différents auteurs NEUMAN (47), Mc CHESNEY, COMBY(16) NOURY (48) sont d'accords dans l'ensemble pour les résultats suivants :

- La concentration sanguine, aux doses thérapeutiques, atteint 10 à 25 ug/ml en 1 à 2 H. mais diminue très rapidement.

- les concentrations tissulaires, sauf le tissu rénal, sont très faibles.

- En ce qui concerne les concentrations urinaires : celles-ci sont élevées (30 à 100 ug/ml) au bout de 4 à 8 h. la quantité excrétée est de l'ordre de 80 % pendant les 8 heures suivant l'administration.

Au point de vue tolérance clinique, on note dans certains cas des troubles typiques de céphalées, nausées, vomissements.

La tolérance biologique est bonne le plus souvent.

Le produit est éliminé pour la plupart sous forme de glycuronide. L'addition de bicarbonate à la prise du produit augmente de façon importante, l'élimination du produit conjugué dans les urines sous forme biologiquement utilisable.

- En ce qui concerne l'acide oxolinique.

RINGEL et collaborateurs (51) ont étudié sa concentration dans le sérum, l'urine et le tissu rénal.

Les concentrations sanguines sont maxima au bout de 1/2 heure, les concentrations dans le tissu rénal sont une fois et demie supérieures aux concentrations dans le sérum.

- En ce qui concerne l'acide piromidique.

Les concentrations urinaires maxima se trouvent au bout de trois à six heures. (MASANAO SHIMUZU).

TRAVAUX ANTERIEURS, concernant l'élimination urinaire de l'acide pipémidique.

L'étude de l'élimination urinaire de ce produit a été faite chez l'animal (chien) et chez l'homme.

1°) Chez le chien,

- concentration sanguine : aucune activité n'a été décelée dans le sérum de chiens traités à faible dose. A forte dose (50 et 100 mg/Kg) les concentrations sanguines à la troisième heure sont de 10 et 15 µg/ml.

- élimination urinaire : chez des chiens traités par voie orale, à des doses allant de 1 à 50 mg/Kg, en une prise, la proportion de la quantité administrée retrouvée dans les urines en 24 heures varie entre 32 et 59 %.

2°) Chez l'homme,

Les essais ont eu lieu :

- chez des volontaires où l'on étudie l'élimination urinaire après une dose unique ou des prises multiples, chaque fois la posologie variait.

- élimination urinaire après une prise unique (200, 400 ou 600 mg) ; on obtient des concentrations urinaires supérieures à 100 µg/ml pendant au moins 6 heures et souvent jusqu'à la 12ème h. notamment pour les prises de 400 et 600 mg.

Les concentrations maximales sont obtenues entre la 2ème et 3ème h.

Le pourcentage moyen d'élimination urinaire en 24 h varie entre 37 et 49 % ; il semble exister une certaine proportionalité :

- entre les quantités totales éliminées et la dose de charge,
- entre les concentrations urinaires et la dose de charge.

- élimination urinaire après des prises multiples, le produit a été administré pendant trois jours aux doses de 200 mg 3 fois par jour, 400 mg 2 fois par jour et de 400 mg 3 fois par jour.

La quantité de produit éliminée dans les urines sous forme active représente de 50 à 68 % de la dose ingérée.

Les concentrations urinaires en produit actif sont le plus souvent de l'ordre de 200 à 500 µg/ml.

A la dose de 600 mg on observe parfois des concentrations inférieures à 100 µg/ml.

La posologie de 800 mg par jour semble être la plus indiquée. En outre, il semble exister une corrélation entre la diurèse des 24 h. et le taux d'élimination.

TRAVAUX PERSONNELS

5 des 7 sujets précédents ont fait l'objet d'une étude de l'élimination urinaire de l'acide pipémidique. A cette fin, les urines émises pendant toute la durée du traitement ont été recueillies en totalité à chaque miction spontanée, le délai entre la miction et la dernière prise d'acide pipémidique étant notée, les volumes mesurés et un échantillon prélevé juste avant le début du traitement afin de vérifier l'absence d'une autre thérapeutique anti-infectieux intercurrente.

Les prélèvements ont été conservés à 4° C avant dosage. Les dosages ont tous été pratiqués en deux séries.

METHODE DE DOSAGE

La méthode de dosage retenue est une méthode de diffusion horizontale en gélose avec comme germe test, une souche de *Proteus morgani* sous forme lyophilisée (souche n° 236). Après deux sub-cultures pour remettre la souche en condition de croissance normale, on pratique une culture en bouillon nutritif ordinaire. Cette dernière culture de 20 h à 37°C est ajustée au photomètre avec du bouillon stérile pour amener sa densité optique à 0,20 à la longueur d'onde de 580 mμ.

Après fusion, ce milieu de dosage est refroidi à 45°C au bain marie avec 1 ml de culture précédente pour 49 ml de gélose, puis coulé en boîte de Petri sur table à niveau (7ml par boîte de 9 cm de diamètre).

Le dépôt des étalons et des urines à doser est réalisé au moyen de perles de porcelaine isolante selon le procédé préconisé par LIGHTBOWN et SULITZEANU (Bull.OMS 1957) ces perles ont une capacité moyenne de 25 microlitres et sont remplies par capillarité en les déposant à la surface de la solution à doser. Elles sont régénérées au four à moufle à 500°C avant utilisation. Chaque boîte reçoit quatre perles disposées symétriquement aux extrémités de deux diamètres orthogonaux.

La gamme étalon est réalisée à l'aide de six concentrations d'acide pipémidique croissant de 2 en 2 depuis 3,1 jusqu'à 100 μg/ml, avec 25 μg/ml comme point médian de référence. La solution mère titrant 1000 μg/ml et préparée comme pour la détermination des C.M.I. ; est diluée au 1/10° V/V en tampon phosphate pH8 et les dilutions successives suivantes sont effectuées dans le même tampon.

Tous les échantillons d'urine à doser sont été également dilués au 1/10ème v/v dans le même tampon.

L'étalonnage est réalisé à chaque série de dosage. Chaque boîte de la gamme reçoit 2 perles imprégnées de la solution étalon titrant 25 μg/ml et 2 autres perles imprégnées de l'une des cinq autres solutions. On réalise ainsi 3 boîtes pour chaque dilution, c'est à dire que l'on obtient 6 diamètres d'inhibition pour chaque point de la gamme et 30 pour le point médian de référence. La mesure des diamètres d'inhibition est pratiquée à l'aide d'un lecteur FISHER-LILLY permettant d'apprécier le 1/10ème de mm.

Les résultats obtenus sur chaque boîte sont corrigés en comparant le diamètre obtenu pour le point 25 μg à la moyenne générale de tous les points 25 μg , et finalement le diamètre retenu pour chaque point est la moyenne de six diamètres ainsi corrigés.

On établit ensuite la droite de régression des diamètres d'inhibition en fonction des logarithmes des concentrations correspondantes et l'on vérifie la linéarité de la droite ainsi calculée en déterminant le coefficient de corrélation.

Les paramètres calculés dans les deux séries de dosages qui ont été pratiquées étaient les suivants :

- | | | | |
|----------------|-------------|-------------|-------------|
| - 1ère série : | $a = 0,065$ | $b = 0,725$ | $r = 0,999$ |
| - 2ème série : | $a = 0,071$ | $b = 0,557$ | $r = 0,999$ |

Chaque dosage est effectué en même temps et dans les mêmes conditions que l'étalonnage. Chaque boîte destinée au dosage d'un échantillon reçoit ainsi 2 perles imprégnées de la solution étalon titrant 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et deux perles imprégnées de la dilution au 1/10 ème de l'urine à doser. Ainsi, chaque résultat exprime la moyenne de six dosages après correction s'il y a lieu en fonction des points médians comme indiqué précédemment.

RESULTATS

Les résultats des dosages urinaires de l'acide pipémidique ont été résumés sur le tableau 8. On a regroupé sur ce tableau, afin de faciliter l'analyse, d'une part la diurèse des 24 heures de chaque sujet, d'autre part, le taux moyen d'élimination calculé sur la base de 24 h. La posologie du produit administré étant, rappelons-le de 800 mg durant la même période répartis en deux prises de 400 mg à 12 h. intervalle.

Les concentrations urinaires exprimées sur ce tableau ne concernent pour chaque sujet, que la concentration minimale et la concentration maximale observée durant toute la période de traitement.

L'examen du tableau 7 montre que, quelle que soit le délai entre la miction et la prise du médicament, les concentrations urinaires de l'acide pipémidique sont comprises entre environ 50 et 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Toutefois, il faut signaler que le malade n°2 présentant un taux de concentration urinaire minimum de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et un pourcentage d'élimination du produit de 12% présentait un état général très altéré avec une créatinémie à 15 mg $\text{g}/100$.

Parmi les quatre autres malades, les concentrations urinaires sont le plus souvent de l'ordre de 350 à 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ avec quelques pics plus élevés.

Si l'on se reporte aux C.M.I. précédemment déterminées, on peut affirmer que ces concentrations représentent entre 10 et plus de 100 fois les concentrations qui inhibent la croissance d'au moins 50% des souches de bacilles à Gram négatif testées.

Les taux moyens d'élimination de l'acide pipémidique sont assez variables d'un sujet à l'autre, puisqu'ils vont de 12,4 à 86,9%. Il semble qu'il y ait relation entre ce taux d'élimination d'une part et la diurèse des 24 h. d'autre part. En effet, sur cinq sujets, le taux d'élimination est d'autant plus élevé que la diurèse est importante, sans que l'on puisse mettre en évidence une variation significative des concentrations maximales en fonction du même paramètre. Bien que le faible nombre de sujets observés ne permette pas de tirer des conclusions définitives, on peut donc penser que l'élimination urinaire de l'acide pipémidique est liée en grande partie au volume de la diurèse.

ELIMINATION URINAIRE DU 1489 RB AU COURS D'INFECTIONS URINAIRES

SUJET	SEXE	VOL. URINAIRE/24 H (ml)	CONCENTRATIONS URINAIRES MINIMALE (ug/ml)	MAXIMALE	TAUX MOYENS D'ELIMINATION PAR 24 HEURES (%)
1. THI...	F	1310	352	539	70,7
2. TEU...	M	560	49	514	12,4
3. MOR..	F	1380	390	825	86,9
4. DRE...	F	1090	406	600	72,2
5. GAL..	M	730	396	519	44,1

C O N C L U S I O N

L'acide pipémidique (composé 1489 RB), nouvel antibactérien à visée urinaire semble posséder des propriétés intéressantes.

Les études effectuées en laboratoire et dont les résultats nous ont été communiqués, ont montré qu'il est pratiquement dénué de toute toxicité et dépourvu d'effets tératogènes et secondaires.

Les études bactériologiques pratiquées au laboratoire d'Hygiène de l'Université Paul Sabatier sur un grand nombre de souches font apparaître :

1) un spectre antibactérien très large intéressant les entérobactéries les plus fréquemment rencontrées. (les concentrations minimales inhibitrices étant pour 50% d'entre elles comprises entre 0,4 et 3,1 $\mu\text{g/ml}$).

Des souches du genre Pseudomonas, Serratia et Moraxella sont moins souvent sensibles.

Sur les cocci à Gram positif, l'activité du produit est plus faible.

2) une activité pondérale très supérieure à celle de l'acide nalidixique, sur la plupart des souches étudiées et s'exerçant sur un spectre plus large.

3) une sensibilité plus grande des souches de ville par rapport aux souches hospitalières.

- une parfaite tolérance tant clinique que biologique à la dose de 800 mg par jour pendant 7 jours.

- des concentrations urinaires très importantes (de 50 à 100 $\mu\text{g/ml}$) en moyenne de 10 à plus de 100 fois les concentrations qui "in vitro" inhibent la croissance de la moitié des souches testées.

L'expérience de l'utilisation en thérapeutique clinique de l'acide pipémidique pourra seule confirmer le caractère prometteur de ces résultats préliminaires, enregistrés tant in vitro qu'en laboratoire de bactériologie que in vivo dans le traitement des infections bactériennes urinaires.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACAR J.F.
Dynamique de la bactériurie dans les infections urinaires à bacilles Gram négatif traitées par les antibiotiques.
Path. Biol. 1969, 17, 859-862.
- 2 - AJELLO G.W., HILL J.H., AMBROSE S.S.
The rapid presumptive identification of Gram négative bactéria in urinary sediments by immunofluorescent techniques. II. The production and initial testing of fluorescent antibody.
Invest. Urol. 1967, 5, 203-207.
- 3 - ARNEIL G.C.
Urinary tract infection in childhood.
Postgrad. med. J. 1971, 47, 35.
- 4 - ATLAS E., CLARK H., SILVERBLATT F., TURCK M.
Nalidixic acid and oxolinic acid in the treatment of chronic bacteriuria.
Ann. Intern. Med. 1969, 70, 713 - 721.
- 5 - BAPNA B.C., BHUJWALA R.A., MAN SINGH S.
Bactériological study of urinary infection in patients with closed drainage system.
Indian J. Med. Res; 1971, 59, 838-841.
- 6 - BAUER FEIND A.
Mode of action of nalidixic acid
Antibiotics and chemotherapy, 1971, 17, 122-136.
- 7 - BIASINI G.C., MONTAGUTTI A.
La diagnosi di infesioni delle vie urinarie.
Clin. Pédiatr. 1968, 50, 19-24.
- 8 - BRANSON D.
evaluation of a rapid nitrite screening test for bacteriuria.
Amer. J. Clin. Pathol. 1966, 46, 698-702.
- 9 - BRISOU J., DENIS F., DE RAUTLIN DE LA ROY Y.
Etude de la sensibilité de 501 bacilles à Gram négatif, à l'acide nalidixique.
Bordeaux Méd. 1968, 4, 825-826.

- 10 - BRIZUELA W., PARAJE R., DALMASES J.C., PARAJE M.A.,
LECUBARRI A., CENTENO R.
Infecciones urinarias. Reuento de gérmenes y leucocitos. Prueba
de sensibilidad a distintos antibióticos.
Rev. As. Bioquim. Argent. 1966, 31, 124-128.
- 11 - BUSILACCHI M., VERZETTI G., PAGANO G., EMANUELLI G.
L'acido nalidixico nel trattamento delle infezioni delle vie
urinarie. Risultati preliminari.
Clin. Thérapeut. 1968, 44, 413-418.
- 12 - CATTELL W.R.; LEFFORD M.J.
Bactériological examination of urine.
Brit. Med. J. 1963, 1, 97.
- 13 - CATTELL W.R., CHAMBERLIN D.A., FRY I.K.
Long term control of bacteriuria with trimetboprim-sulphonamide.
Brit. Med. J. 1971, 1, 377-380.
- 14 - CHAMFEUILLE R., CURCIER H.
Etude de l'activité de l'acide nalidixique sur 3186 souches de
bacilles à Gram négatif. Application au traitement des infections
urinaires.
Presse Médicale, 1969, 77, 1763-1764.
- 15 - CLABAUGH G.F., RHOADS P.S., ADAIR D.M.
Bacteriologic diagnosis of urinary tract infection, results with
a quantitative method of urine culture.
J. Lab. Clin. Med. 1959, 54, 798.
- 16 - COMBY F., CURCIER H., FONT P.
Expérimentation biologique et clinique de l'acide nalidixique à
propos de 400 bacilles Gram négatif et de 69 cas cliniques.
Semaine des Hôpitaux, 1966, 10, 589-593.
- 17 - DEITZ W.H., BAILEY J.H., FROELICH E.J.
In vitro antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug
active against Gram negative organisms.
Antimicrobial agents and chemotherapy, 1963, 1, 583-587.
- 18 - DENIS F., BRISOU J., DE RAUTLIN DE LA ROY Y.
Sensibilité de l'acide nalidixique sur 1089 souches de bacilles
Gram négatif provenant d'infections urinaires.
Bordeaux Médical 1969, 6, 1353-1357.

- 19 - DUCASSOU J., RICHAUD C., BENADY F., LATOURELLE PH.
Un nouvel antiseptique urinaire actif dans les infections à germe Gram négatif.
Semaine des Hôpitaux, 1965, 6, 729-732.
- 20 - FILLASTRE J.P.
Le praticien et les infections urinaires. Les entretiens de Ténon 1969.
Excerpta Médica, 1 vol. 116 p. Paris 1970.
- 21 - FUNCK-BRENTANO J.L.
L'examen des urines.
J. Urol. Nephrol. 1961, 67, 379-382.
- 22 - BOURGUIGNON G.J., LEVITT M., STERNGLANZ R.
Studies of on the mechanism of action of nalidixic acid.
Antimicrobial. agents and chemotherapy, 1973, 4, 479-486.
- 23 - GIRARDET P., FRUTIGER P., BOUDRY F., ZENDER R.
Taux d'immunoglobulines sériques et infections des voies urinaires.
Schweiz. Med. Wschr. 1969, 99, 972.
- 24 - GUZE L.B. - BEESON P.B.
Observations on reliability and safety of bladder catheterization of bacteriologic study of urines.
New. Engl. J. Med. 1956, 255, 474.
- 25 - HAMBURGER J., MATHE G., DEVERBIZIER J.
Notes sur une méthode de numération des éléments figurés de l'urine.
Ann. Biol. Clin. 1950, 8, 627-631.
- 26 - HOEPRICH P.D.,
Culture of the urine.
J. Lab. Clin. Med. 1960, 56, 899-902.
- 27 - KASS E.H.
Chemotherapeutic and antibiotics drugs in the management of infections of the urinary tract.
Amer. J. Med. 1955, 18, 764-770.
- 28 - KASS E.H.
Bacteriuria and diagnosis of infections of urinary tract : with observations on use of methionine as urinary antiseptic.
Arch. Intern. Med. 1957, 100, 709-712.

- 29 - KAUFMAN D.B., KATZ R.,
Secretory IgA in urinary tract infections.
Brit. Med. J. 1970, 4, 463.
- 30 - KRAYTMAN M.
Le traitement des infections urinaires.
Acta. Clin. Bel. 1967, 22, 354-358.
- 31 - KUNIN C.M., Mc CORMACK R.C.
Prévention of catheter induced urinary tract infection by a new
sterile closed drainage system.
Antimicrobial. agents and Chemotherapy, 1965, 2, 631-634.
- 32 - KUNIN C.M.
Pattern of recurrent urinary tract infections in girls.
In Symp. Pyelonephritis. Edinburg. 1966, London, E & S Living-
stone Ltd, 1967, 1
- 33 - KUNIN C.M.
Emergence of bacteriuria, proteinuria and symptomatic urinary tract
infections among a population of cool girls followed for 7 years.
Ped. 1968, 41, 968.
- 34 - KUNIN C.M., PAQUIN A.
Urinary tract disease in school girls with bacteriuria.
Ann. New York Acad. SCI 1967, 142, 640.
- 35 - KUNIN C.M., Mc CORMACK R.
An epidemiologic study of bacteriuria and blood pressure among
nuns and working women.
New. Engl. J. Med. 1968, 278, 635-640.
- 36 - KUNIN C.M.
Epidemiology of bacteriuria and its relation to pyelonephritis.
J. Infect. Dis. 1969, 120, 1.
- 37 - KUNIN C.M.
A ten year study of bacteriuria in school girls : final report of
bacteriologic, urologic and epidemiologic findings.
J.Infect. Dis. 1970, 122, 382-385.
- 38 - KUNIN C.M.
Natural history of recurrent bacteriuria in school girls.
New. England J. Med. 1970, 282, 1443- 1447.
- 39 - KUNIN C.M.
Epidemiology and natural history of urinary tract infection in
school age children.
Pediat. Clin. N. Amer. 1971, 18, 509.

- 40 - LASSNER J., NEBBIA M.
Les résultats de l'antibiothérapie dans les infections urinaires.
Cah. Anest. 1966, 14, 877.
- 41 - LEMIEUX G., ST MARTIN M.,
Reliability of clean-voided midstream urine specimens for the
diagnosis of significant bacteriuria in the female patient.
Canad. Med. Ass. J. 1968, 98, 241-245.
- 42 - MAISONNET M., MAISONNET J., ANTOINE B.
L'examen bactériologique qualitatif des urines.
Vie Médicale, 1964, 45, 1419-1425.
- 43 - MANN P.G., SANDYS G.H.
Détection of bacteriuria
Lancet. 1970, 2, 473.
- 43 bis - MARTIN-DUQUE H., SUC C., ENJALBERT L.
Examen cyto-bactériologique des urines.
Rev. Med. Toulouse, Suppl. 10, 1974, 899-911.
- 44 - MONGEAU J.G., BROUSSEAU Y.
Screening test for bacteriuria : efficiency of testuria.
Un. Med. Canad. 1971, 100, 1418.
- 45 - MONGEAU J.G., BROUSSEAU Y.
Screening for bacteriuria in children : comparison of two dip-tests.
Canad. Med. Ass. J. 1972, 107, 227-230.
- 46 - MORTIMER W.C., MOBBS G.A., BOULTON J.
The bacterian contents of the female urethra in pregnancy.
J. Obst. Gyn. Brit. Commonw. 1967, 74, 579.
- 47 - NEUMAN M.
Antibiotiques nouveaux : l'acide nalidixique
Le concours Médical, 1965, 8, 4905-4910.
- 48 - NOURY S., PONY J.C.
L'acide nalidixique dans le traitement des infections urinaires.
Ouest Méd. 1967, 1, 46-50.
- 49 - O'SULLIVAN J., FITZGERALD M.G., MEYNELL M.J.
Urinary tract infections. A comparative study in the diabetic and
general populations.
Brit. Med. J. 1961, 1, 786-790.

- 50 - PARKER R.H., CROFT G.H., HOEPRICH P.D.
A simple method for detecting significant bacteriuria.
Amer. J. SCI, 1967, 254, 836.
- 51 - RINGEL M., TURNER F.J., LINDO F., ROEMER S., DIRENGA B.A.
Oxolinic acid, a new synthetic antimicrobial agent.
Antimicrobial agents and chemotherapy, 1967, 1, 475-489.
- 52 - ROBERTS A.P., ROBINSON R.E., BEARD R.W.
Some factors affecting bacterial colony in urinary infection.
Brit. Med. J. 1967, 5537, 400-406.
- 53 - SABATH L.D., Mc CALL C.E., STEIGBIGEL N.H.
Synergistic penicillin combinations for treatment of human urinary tract infections.
Antimicrobial Agents and chemotherapy, 1966, 149.
- 54 - SABATH L.D., ELDER H.A., Mc CALL
Synergistic combinations of penicillins in the treatment of bacteriuria
New. Engl. J. Med. 1967, 277, 232-235.
- 55 - SCHNEIERSON S.S.
A simplified procedure for performing urinary bacterial counts.
J. Urol. (Baltimore) 1962, 88, 424.
- 56 - STAMEY T.A.
Office bacteriology
J.Urol. 1967, 97, 926-930.
- 57 - STAMEY T.A., NEMOY N.J.
The clinical use of nalidixic acid. A review and some observations.
Invest. Urol. 1969, 6, 582- 586.
- 58 - STAMEY T.A., PEAU A.
Urinary infections : a selective review and some observations.
Calif. Med. 1970, 113, 16.
- 59 - STAMEY T.A., THYMOTY M., MILLAR M.
Recurrent urinary infections in adult women. The role of in troital enterobacteria.
Calif. Med. 1971, 115, 1-8.
- 60 - TRIGER D.R., SMITH J.W.G.,
Survival of urinary leucocytes
J.Clin. Path. 1966, 19,443 - 445.

- 61 - WAREMBURG H., STALNIKJEWICZ
Expérimentation clinique d'un nouvel agent antibactérien urinaire
l'Acide Nalidixique.
Lille Méd. 1966, 10, 1201-1204.
- 62 - WARIN A.P.
Treatment of urinary infections
Brit. Med. J. 1971, 3, 531- 534.
- 63 - WILLIAM A., DEITZ W.H., COOK T.M.
Mecanisme d'action de l'acide nalidixique sur escherichia Coli.
Journal of bacteriology 1964, 88, 1112-1118.
- 64 - ZINNER S.H., KASS E.H.
Long term follow-up of bacteriuria of pregnancy
New. Engl. J. Med. 1971, 285, 820.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION	Page 1
CHAPITRE I : L'INFECTION URINAIRE	" 2
- Pathogénie	" 4
- Clinique	" 6
- Recueil conservation des urines	" 9
- Examens de Laboratoires	" 11
- Evolution	" 14
- Etiologie	" 18
- Traitement	" 23
CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE	Page 27
CHAPITRE III : ACTIVITE ANTIBACTERIENNE IN VITRO	" 36
- Rappel des travaux antérieurs	" 37
- Travaux personnels	" 40
- Objet	" 40
- Origine des souches	" 40
- Méthodes d'Etude	" 42
- Résultats	" 43
- Discussion	" 62
- Conclusion	" 63
CHAPITRE IV : ACTIVITE ANTIBACTERIENNE IN VIVO	" 65
- Observations cliniques	" 66
- Elimination urinaire	" 86
- travaux antérieurs	" 86
- travaux personnels	" 88
-	" 92
CONCLUSION	" 92
BIBLIOGRAPHIE	" 93

VU et PERMIS d'IMPRIMER

TOULOUSE le 11 Juillet 1974

Le PRESIDENT de l'UNIVERSITE PAUL SABATIER

SIGNE :

L. LARENG

Le PRESIDENT de THESE

SIGNE :

J. MONNIER

